

Luís Filipe Verga Vieira Pinto

Rearranjos 3-aza-Cope

Efeito Dramático dos Substituintes na Velocidade da Reacção

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de
Doutor em Química

Especialidade de Química Orgânica

Pela Universidade Nova de Lisboa

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Lisboa

2008

- nº de arquivo

- “Copyright”

Em memória de minha avó

Maria Guilhermina Chefe

(1922 – 2008)

Agradecimentos

À **Professora Doutora Ana Maria Lobo**, orientadora desta tese, por toda a disponibilidade para dialogar, discutir e contribuir em todo o tipo de matérias, sempre regendo-se pelo maior rigor científico. A amizade e confiança que desde o início revelou foram inesgotáveis bem como um sentido de compreensão nos momentos mais difíceis.

Ao **Professor Doutor S. Prabhakar**, co-orientador desta tese, pela sua orientação científica, de grande qualidade e que sempre foi pautada por excelência e exigência. Os ensinamentos que tentou incutir não se limitaram ao âmbito da tese, mostrando sempre como se deve reger e pensar um investigador.

Ao **Professor Doutor Henry Rzepa** pela gentileza e disponibilidade para contribuir nas previsões teóricas das energias associadas aos compostos das reacções de rearranjo, obtidas por computador.

À **Professora Doutora Luísa Ferreira**, à **Professora Doutora Paula Branco**, à **Professora Doutora Ana Lourenço** e à **Professora Doutora Manuela Pereira**, pelo interesse revelado, pelos conselhos, pelas discussões sempre proveitosas, pela amizade e pela alegria constante que proporcionaram um ambiente de trabalho a todos os níveis gratificante.

À **D. Margarida Patrício** e à **D. Fernanda Alves** por tudo. Em particular, pelo apoio laboratorial sem mácula e prontidão, pela enorme amizade e pelos momentos de alegria vividos em conjunto.

À **Dra. Rosário Caras-Altas** por “aturar” todos os pedidos “à última da hora”, mostrando sempre dedicação e competência depositada no serviço de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e pelos momentos de alegria proporcionados e pela enorme amizade demonstrada.

À **Doutora Maria Manuel Marques**, ao **Doutor Vasco Bonifácio**, à **Doutora Susana Gaudêncio**, ao **Doutor Ricardo Mendonça**, ao **Valdemar Figueira**, ao **Ricardo Melo**, à **Luísa Carvalho**, ao **Doutor Ravi Varala**, à **Mestre Mónica Estevão**, à **Mestre Isabel Coutinho**, à **Filipa Siopa**, ao **Bruno Vitoriano**, por terem sido ótimos colegas, terem proporcionado um excepcional ambiente de trabalho, pelo espírito de entreajuda e principalmente por se terem tornado **amigos**.

Ao **Artur Bento** por toda a disponibilidade em ajudar, principalmente no fim da parte experimental, e pela amizade e entreajuda com que desde o início me honrou.

Ao **Doutor Paulo Glória** e **Doutor Mário Gomes** por tudo e, acima de tudo, por nada! Pelos pequenos “nadas” (tanto em termos pessoais como em termos científicos) que tornaram os dias de investigação interessantes e empolgantes, pelas “picardias” químicas,

as ideias pertinentes, os truques e dicas desta profissão, por no fim, poder dizer OBRIGADO AMIGOS.

A todos os colaboradores do grupo de materiais poliméricos e mesomorfos do CENIMAT – FCT, em especial à **Professora M.H. Godinho** pelo incentivo e estímulo na escrita desta dissertação.

À **Fundação Para a Ciência e a Tecnologia** pelo financiamento do trabalho através da Bolsa de Doutoramento SFRH / BD / 13790 / 2003.

Aos meus **Pais**, ao meu **irmão**, aos meus **amigos** e restantes **familiares** que, pelo apoio incondicional e pelo incentivo e preocupação constantes, me ajudaram a chegar ao fim.

À minha **Avó** por tudo o que fez por mim e que, onde quer que esteja, estará certamente feliz.

Resumo

Os resultados obtidos nesta dissertação confirmaram experimentalmente o efeito dramático dos substituintes na temperatura a que os vários sistemas [3,3]-sigmatrópicos do tipo 3-aza-Cope ocorrem. Assim, a presença de um átomo de oxigénio directamente ligado ao átomo de azoto revelou-se fundamental no abaixamento da temperatura do rearranjo. A presença de grupos estereoquimicamente volumosos permitiu que, na obtenção do sistema de rearranjo *O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina, o isómero *cis* se formasse como produto de controlo cinético e o isómero *trans* como produto de controlo termodinâmico. Verificou-se então que o produto enamínico *cis* sofre rearranjo à temperatura ambiente dando origem a produtos alénicos, enquanto que a mesma reacção para o seu isómero *trans* necessita de aquecimento à temperatura de 70 °C.

A substituição, no mesmo sistema derivado de hidroxilaminas, do grupo propargilo por um grupo alilo teve como consequência o aumento da temperatura do rearranjo para valores de 180 °C. Um efeito ainda mais notório na elevação da temperatura de rearranjo ocorreu quando se substituiu o átomo de oxigénio por azoto, que se traduziu na elevação da temperatura do rearranjo para valores de 259 °C. Quando os hetero-átomos ligados ao átomo de azoto do sistema foram finalmente substituídos por átomos de carbono, o rearranjo tornou-se muito lento, mesmo à temperatura de 259 °C.

No decorrer deste trabalho foi possível obter sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de derivado de hidrazina acíclica e de anilina, obtendo-se, após aquecimento a 180 °C, como produtos uma di-hidro-hidrazina e di-hidropiridinas respectivamente.

Estudos com derivados de hidrazinas cíclicas (pirazolonas) permitiram a obtenção de seis diferentes isómeros de posição e de grupo funcional. Por isomerização promovida por base e por rearranjos promovidos termicamente foi possível obter todos os isómeros partindo da propargilação de pirazolonas de partida utilizando o método de Mitsunobu.

Por aquecimento de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole a várias temperaturas (de 110 °C a 180 °C) em diversos solventes obteve-se, por rearranjo [3,3]-sigmatrópico, o derivado correspondente na posição 4 do anel imidazole. Este procedimento pode ser utilizado para obter o anel de imidazole substituído na posição 4 com enxofre.

Abstract

The results obtained in this thesis confirmed experimentally the dramatic effect on the reaction temperature of the substituents present in various 3-aza-Cope sigmatropic rearranging systems.

Therefore, the presence of an oxygen atom directly connected to the nitrogen atom played a fundamental role in the lowering of the rearrangement temperature. The presence of stereochemically hindered groups permitted, during the synthesis of *O*-alkyl-*N*-propargyl-*N*-(2-tosylvinyl)-hydroxylamines, the formation of the *cis* isomer as the kinetic product and the *trans* isomer as the thermodynamic product. It was noticed that the enaminic *cis* isomer underwent a 3-aza-Cope rearrangement at room temperature. On the other hand, the *trans* isomer needed, at least, a temperature of 70 °C to undergo the same transformation.

The substitution, in the same hydroxylamine system, of the propargylic group by an allylic group had, as consequence, the raise of the rearrangement temperature up to 180 °C. An even more significant increase in the temperature occurred when the oxygen atom (hydroxylamine) was changed to a nitrogen (hydrazine). This changing led to a reaction temperature value of 259 °C. Finally when the hetero-atom was changed to a carbon, the rearrangement became very slow even at 259 °C.

During this work it was possible to obtain a system based in acyclic hydrazine and aniline that can undergo in [3,3]-sigmatropic rearrangements at 180 °C, yielding di-hydrohydrazines and di-hydropyridines, respectively.

From the studies made with cyclic hydrazines (pyrazolones) it was possible to obtain six different isomers. By base-induced isomerization and by sigmatropic rearrangements was possible to obtain all the isomers starting from the propargylation of the pyrazolones by the Mitsunobu method.

The heating of *N*-hydroxy-imidazole-*O*-dimethylthiocarbamate at several temperatures (from 110 °C to 180 °C) furnished, by [3,3]-sigmatropic rearrangement, the corresponding 4-thio-imidazole derivative. This method can be used to obtain the imidazole ring with a sulfur substitution in position 4.

Índice de Matérias

I.	INTRODUÇÃO TEÓRICA	1
I.1.	Rearranjos Sigmatrópicos.....	2
I.2.	Rearranjo de Cope	4
<i>I.2.1.</i>	<i>Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniônico)</i>	<i>5</i>
<i>I.2.2.</i>	<i>Alcinos e alenos em rearranjos de Cope</i>	<i>10</i>
I.3.	Rearranjo de Claisen (oxa-Cope)	11
<i>I.3.1.</i>	<i>Rearranjo de Claisen alifático</i>	<i>12</i>
<i>I.3.2.</i>	<i>Rearranjo de Claisen aromático.....</i>	<i>13</i>
I.4.	Rearranjo de 3-aza-Cope	15
<i>I.4.1.</i>	<i>Rearranjos 3-aza-Cope catalisados</i>	<i>16</i>
<i>I.4.1.1.</i>	<i>Catálise na presença de ácidos de Lewis.....</i>	<i>16</i>
<i>I.4.1.2.</i>	<i>Catálise na presença de paládio (0)</i>	<i>17</i>
<i>I.4.1.3.</i>	<i>Por quaternização do átomo de azoto</i>	<i>18</i>
<i>I.4.2.</i>	<i>Estudos teóricos sobre rearranjos 3-aza-Cope</i>	<i>19</i>
<i>I.4.3.</i>	<i>Influência de grupos substituintes carregados em sistemas 3-aza Cope</i>	<i>21</i>
II.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
II.1.	Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos N-oxi-3-aza-Cope	27
<i>II.1.1.</i>	<i>N-Alil-O-alquil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e N-alil-O-silil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas</i>	<i>27</i>
<i>II.1.2.</i>	<i>O-Alquil-N-propargil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e N-propargil-O-silil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.....</i>	<i>49</i>
<i>II.1.3.</i>	<i>(E)-O-alquil-N-[(1,1-di-alquil)propargil]-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilaminas</i>	<i>80</i>
II.2.	Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos N-amino-3-aza-Cope	111
<i>II.2.1.</i>	<i>Derivados de hidrazinas acíclicas</i>	<i>111</i>
<i>II.2.2.</i>	<i>Derivados de hidrazinas cíclicas (pirazolonas)</i>	<i>118</i>

II.3.	Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos de <i>N</i>-fenil-3-aza-Cope	134
II.4.	Rearranjo Sigmatrópico de Derivado de Imidazole	143
II.5.	Conclusões	149
III.	PARTE EXPERIMENTAL.....	159
III.1.1.	<i>Preâmbulo</i>	160
III.1.2.	<i>Índice Gráfico de Compostos</i>	163
III.2.	Sínteses Prévias.....	169
III.2.1.	<i>Síntese de O-(terc-alquil)-hidroxilaminas</i>	169
III.2.1.1.	<i>Método geral para alquilação de N-hidroxiftalimida</i>	169
III.2.1.1.1.	<i>N</i> -(1,1-Dimetil-3-fenilpropiloxi)ftalimida.....	169
III.2.1.1.2.	<i>N</i> -(1-Metilciclo-hexiloxi)ftalimida	170
III.2.1.1.3.	<i>N</i> -(Adamantiloxi)ftalimida.....	170
III.2.1.2.	<i>Método geral para hidrazinólise de N-(terc-alquiloxi)ftalimidas</i>	170
III.2.1.2.1.	<i>O</i> -(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina	171
III.2.1.2.2.	<i>O</i> -(1-Metilciclo-hexil)-hidroxilamina	171
III.2.1.2.3.	<i>O</i> -Adamantil-hidroxilamina	171
III.2.2.	<i>Síntese de O-silil-hidroxilaminas</i>	172
III.2.2.1.	<i>Método geral para sililação de N-hidroxiftalimida</i>	172
III.2.2.1.1.	<i>N</i> -(terc-Butildimetilsililoxi)ftalimida	172
III.2.2.1.2.	<i>N</i> -(tri-Isopropilsililoxi)ftalimida	173
III.2.2.1.3.	<i>N</i> -(terc-Butildifenilsililoxi)ftalimida	173
III.2.2.2.	<i>Método geral para hidrazinólise de N-(sililoxi)ftalimidas</i>	173
III.2.2.2.1.	<i>O</i> -(terc-Butildimetilsilil)-hidroxilamina	174
III.2.2.2.2.	<i>O</i> -(tri-Isopropilsilil)-hidroxilamina	174
III.2.2.2.3.	<i>O</i> -(terc-Butildifenilsilil)-hidroxilamina	175
III.2.3.	<i>Alilação de O-alquil-hidroxilaminas</i>	175
III.2.3.1.	<i>Método geral</i>	175
III.2.3.1.1.	<i>N</i> -Alil- <i>O</i> -benzil-hidroxilamina	175
III.2.3.1.2.	<i>N</i> -Alil- <i>O</i> -fenetil-hidroxilamina	176
III.2.3.1.3.	<i>N</i> -Alil- <i>O</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piranil)-hidroxilamina	176
III.2.3.1.4.	<i>N</i> -Alil- <i>O</i> -(terc-butil)-hidroxilamina	177

III.2.3.1.5.	O-Adamantil-N-alil-hidroxilamina	177
III.2.4.	Propargilação de O-alquil-hidroxilaminas	177
III.2.4.1.	Método geral para protecção de O-alqui-hidroxilaminas com BOC ₂ O.....	177
III.2.4.1.1.	Benziloxicarbamato de <i>terc</i> -butilo.....	178
III.2.4.1.2.	<i>terc</i> -Butoxicarbamato de <i>terc</i> -butilo.....	178
III.2.4.1.3.	1-Metilciclo-hexiloxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	179
III.2.4.1.4.	Adamantiloxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	179
III.2.4.2.	Método geral para propargilação de alquiloxicarbamatos de <i>terc</i> -butilo.....	180
III.2.4.2.1.	Benziloxi-N-(propargil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	180
III.2.4.2.2.	<i>terc</i> -Butoxi-N-(propargil)carbamato de <i>terc</i> -butilo.....	180
III.2.4.2.3.	1-Metilciclo-hexiloxi-N-(propargil)carbamato de <i>terc</i> -butilo.....	181
III.2.4.2.4.	Adamantiloxi-N-(propargil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	182
III.2.4.2.5.	Adamantiloxi-N-(2-butilil)carbamato de <i>terc</i> -butilo.....	182
III.2.4.2.6.	Adamantiloxi-N-(2-pentinil)carbamato de <i>terc</i> -butilo.....	183
III.2.4.2.7.	Adamantiloxi-N-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]carbamato de <i>terc</i> -butilo.....	183
III.2.4.3.	Método geral para desprotecção do grupo BOC.....	184
III.2.4.3.1.	O-Benzil-N-propargil-hidroxilamina.....	184
III.2.4.3.2.	O-(<i>terc</i> -Butil)-N-propargil-hidroxilamina	184
III.2.4.3.3.	O-(1-Metilciclo-hexil)-N-propargil-hidroxilamina.....	185
III.2.4.3.4.	O-Adamantil-N-propargil-hidroxilamina	185
III.2.4.3.5.	N-(2-Butinil)-O-adamantil-hidroxilamina	186
III.2.4.3.6.	N-(2-Pentinil)-O-adamantil-hidroxilamina.....	186
III.2.4.3.7.	N-[3-(Trimetilsilil)-2-propinil]-O-adamantil-hidroxilamina.....	187
III.2.5.	Propargilação de O-silil-hidroxilaminas	187
III.2.5.1.	Método geral	187
III.2.5.1.1.	O-(<i>terc</i> -Butildimetilsilil)-N-propargil-hidroxilamina.....	188
III.2.5.1.2.	O-(tri-Isopropilsilil)-N-propargil-hidroxilamina	188
III.2.5.1.3.	O-(<i>terc</i> -Butildifenilsilil)-N-propargil-hidroxilamina.....	189
III.2.6.	Acetilação de álcoois propargílicos terciários	190
III.2.6.1.	Método geral	190
III.2.6.1.1.	Acetato de 1,1-dimetilpropargilo	190
III.2.6.1.2.	Acetato de 1-metil-1-etilpropargilo.....	190
III.2.6.1.3.	Acetato de 1-ciclopentilpropargilo.....	191
III.2.6.1.4.	Acetato de 1-ciclo-hexilpropargilo.....	191

III.2.7.	<i>Propargilação de O-(terc-alquil)-hidroxilaminas com acetatos de álcoois 1-(di-alquil)propargílicos</i>	193
III.2.7.1.	<i>Método geral</i>	193
III.2.7.1.1.	O-(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)-N-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina	193
III.2.7.1.2.	N-(1'-Etil-1'-metilpropargil)-O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina	194
III.2.7.1.3.	N-(1'-Ciclopentilpropargil)-O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina	194
III.2.7.1.4.	N-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina	195
III.2.7.1.5.	O-(1-Metilciclo-hexil)-N-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina	196
III.2.7.1.6.	N-(1'-Etil-1'-metilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina	196
III.2.7.1.7.	N-(1'-Ciclopentilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina	197
III.2.7.1.8.	N-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina	197
III.2.7.1.9.	O-Adamantil-N-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina	198
III.2.7.1.10.	O-Adamantil-N-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina	198
III.2.7.1.11.	O-Adamantil-N-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina	199
III.2.7.1.12.	O-Adamantil-N-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina	199
III.2.8.	<i>Síntese de N-(1,1-dimetilpropargil)anilina</i>	201
III.2.8.1.1.	N-(1,1-Dimetilpropargil)anilina	201
III.2.8.1.2.	2,2-Dimetil-1,2-di-hidroquinolina	201
III.2.9.	<i>Síntese de N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina</i>	203
III.2.9.1.1.	N'-(1,1-Dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina complexada com cobalto carbonilo	203
III.2.9.1.2.	N'-(1,1-Dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina	204
III.2.10.	<i>Preparação de pirazolonas</i>	205
III.2.10.1.	<i>Método geral na formação dos anéis pirazolona</i>	205
III.2.10.1.1.	2-Metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	205
III.2.10.1.2.	2,4,5-Trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	205
III.3.	<i>Preparação de Sistemas para Estudo de Reacções de Rearranjos [3,3]-Sigmatrópicos</i>	206
III.3.1.1.	<i>Método geral para adições de Michael de N-alil-O-alquil-hidroxilaminas a etinil p-tolilsulfona</i>	206
III.3.1.1.1.	Adição de N-alil-O-benzil-hidroxilamina a etinil p-tolilsulfona	206
III.3.1.2.	<i>Método geral para aquecimento de (E)-N-alil-O-alquil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas</i>	207
III.3.1.2.1.	Aquecimento de (E)-N-alil-O-benzil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilamina	207

III.3.1.2.2.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com NBS	207
III.3.1.2.3.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com sais de Aminium.....	208
III.3.1.2.4.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com Eu(fod) ₃	209
III.3.1.2.5.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com HoTf ₃	209
III.3.1.2.6.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com CuCl (I).....	210
III.3.1.2.7.	Reacção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com AgTf	210
III.3.1.2.8.	Adição de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -fenetil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	210
III.3.1.2.9.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -fenetil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.....	211
III.3.1.2.10.	Adição de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piranil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	211
III.3.1.2.11.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina	212
III.3.1.2.12.	Adição de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -(<i>terc</i> -butil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	213
III.3.1.2.13.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -(<i>terc</i> -butil)- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina	213
III.3.1.2.14.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -alil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	214
III.3.1.2.15.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -alil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona seguida por ¹ H-RMN	215
III.3.1.2.16.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.....	216
III.3.2.	<i>Adições de Michael estudadas por ¹H-RMN de O-alkil-N-propargil-hidroxilaminas a etinil p-tolilsulfona</i>	217
III.3.2.1.	<i>Método geral</i>	217
III.3.2.1.1.	Adição de <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	217
III.3.2.2.	<i>Método geral para aquecimento de O-alkil-N-propargil-hidroxilaminas</i>	219
III.3.2.2.1.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -propargil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina	219
III.3.2.2.2.	Adição de <i>O</i> -(<i>terc</i> -butil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	219
III.3.2.2.3.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -(<i>terc</i> -butil)- <i>N</i> -propargil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.....	221
III.3.2.2.4.	Adição de <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	221
III.3.2.2.5.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	223
III.3.2.2.6.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -propargil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina	225
III.3.2.2.7.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-butilil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	225
III.3.2.2.8.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-butilil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina	227
III.3.2.2.9.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-pentinil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	227
III.3.2.2.10.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-pentinil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina	229
III.3.2.2.11.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	229
III.3.2.2.12.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -[3-(trimetilsilil)-2-propinil]- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina.....	230
III.3.3.	<i>Adições de Michael estudadas por ¹H-RMN de N-propargil-O-silil-hidroxilaminas a etinil p-tolilsulfona</i>	231
III.3.3.1.	<i>Método geral</i>	231
III.3.3.1.1.	Adição de <i>O</i> -(<i>terc</i> -butildimetilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	231

III.3.3.1.2.	Adição de <i>O</i> -(tri-isopropilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	233
III.3.3.1.3.	Adição de <i>O</i> -(<i>tert</i> -butildifenilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	234
III.3.4.	<i>Adições de Michael estudadas por ¹H-RMN de O-alkuil-N-[(1,1-di-alkuil)propargil]-hidroxilaminas a etinil p-tolilsulfona</i>	237
III.3.4.1.	<i>Método geral</i>	237
III.3.4.1.1.	Adição de <i>O</i> -(1,1-dimetil-3-fenilpropil)- <i>N</i> -(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	237
III.3.4.1.2.	Adição de <i>N</i> -(1'-ciclo-hexilpropargil)- <i>O</i> -(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	239
III.3.4.1.3.	Adição de <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)- <i>N</i> -(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona ...	240
III.3.4.1.4.	Adição de <i>N</i> -(1'-etil-1'-metilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	242
III.3.4.1.5.	Adição de <i>N</i> -(1'-ciclopentilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona ..	244
III.3.4.1.6.	Adição de <i>N</i> -(1'-ciclo-hexilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona ..	246
III.3.4.1.7.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	248
III.3.4.1.8.	Purificação dos compostos obtidos na reacção de adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	251
III.3.4.1.9.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona a 4 °C	251
III.3.4.1.10.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona a -20 °C.....	252
III.3.4.2.	<i>Método geral para aquecimento de O-alkuil-N-(1,1-di-alkuil)propargil-hidroxilamina</i>	253
III.3.4.2.1.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina	253
III.3.4.2.2.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina a 70 °C	254
III.3.4.2.3.	Aquecimento de <i>O</i> -adamantilóxima de (<i>E</i>)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal a 180 °C.....	255
III.3.4.2.4.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	255
III.3.4.2.5.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	257
III.3.4.2.6.	Adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	259
III.3.5.	<i>Adições de Michael de N-(1,1-dimetilpropargil)anilina a aceitadores de Michael</i>	262
III.3.5.1.	<i>Método geral</i>	262
III.3.5.1.1.	Adição de <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)anilina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	262
III.3.5.2.	<i>Método geral para aquecimento de (E)-N-(1,1-dimetilpropargil)-N-(enamino)anilinas</i>	263
III.3.5.2.1.	Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)anilina.....	263
III.3.5.2.2.	Adição de <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)anilina a acetilenodicarboxilato de dimetilo	264

III.3.5.2.3.	Aquecimento de 2'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino]maleato de dimetilo.....	264
III.3.5.2.4.	Adição de N-[(1,1-dimetil)propargil]anilina a propiolato de metilo.....	265
III.3.5.2.5.	Aquecimento de (E)-3'-[(1,1-dimetil)propargil-(fenil)amino] acrilato de metilo.....	265
III.3.6.	Síntese e aquecimento de N-metil-N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-N'-(2'-tosilvinil)-hidrazina.....	267
III.3.6.1.1.	Adição de N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina a etinil p-tolilsulfona	267
III.3.6.1.2.	Metilação de N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-N'-(2'-tosilvinil)-hidrazina.....	268
III.3.6.1.3.	Aquecimento de N-metil-N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-N'-(2'-tosilvinil)-hidrazina...	269
III.3.7.	Reacções de Mitsunobu com pirazolonas	270
III.3.7.1.	Método geral	270
III.3.7.1.1.	Propargilação de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	270
III.3.7.2.	Método geral para aquecimento de pirazolonas propargiladas	271
III.3.7.2.1.	Aquecimento de 2-metil-4,5-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona	271
III.3.7.2.2.	Aquecimento de 1-metil-3,4-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole	272
III.3.7.3.	Método geral para tratamento de pirazolonas propargiladas com EtOK	272
III.3.7.3.1.	Tratamento de 2-metil-4,5,-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona com EtOK.....	272
III.3.7.3.2.	Tratamento de 1-metil-3,4,-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole com EtOK	273
III.3.7.3.3.	Aquecimento de 2-metil-4,5-difenil-1-(propa-dienil)-1H-pirazol-3(2H)-ona	273
III.3.7.3.4.	Aquecimento de 1-metil-3,4-difenil-5-(propa-1,2-dieniloxi)-1H-pirazole.....	274
III.3.7.3.5.	Propargilação de 2,4,5-trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	274
III.3.7.3.6.	Aquecimento de 2,4,5-trifenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona	275
III.3.7.3.7.	Aquecimento de 1,3,4-trifenil-5-(prop-2-iniloxi)-1H-pirazole	276
III.3.7.3.8.	Benzilação de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	276
III.3.8.	Propargilação de pirazolonas por reacção com NaH e brometo de propargilo.....	277
III.3.8.1.	Método geral	277
III.3.8.1.1.	Propargilação de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	277
III.3.8.1.2.	Benzilação de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona	277
III.3.9.	Tentativas para a síntese de 4-mercapto-imidazole	279
III.3.9.1.1.	Tio-acilação de N-hidroxi-imidazole.....	279
III.3.9.1.2.	Aquecimento de O-dimetiltiocarbamato de N-hidroxi-imidazole	279
III.3.9.1.3.	Hidrólise básica de S-1H-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato	281
III.3.9.1.4.	Hidrólise de S-1H-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato com LiAlH ₄	281

Índice de Esquemas

<i>Esquema I.1</i> – Esquema geral de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico.....	2
<i>Esquema I.2</i> – Rearranjo de Cope.....	4
<i>Esquema I.3</i> – Exemplo de rearranjo de Cope.	5
<i>Esquema I.4</i> – Rearranjo de oxi-Cope.....	5
<i>Esquema I.5</i> – Exemplos de rearranjos de oxi-Cope.....	6
<i>Esquema I.6</i> – Rearranjo oxi-Cope vs reacção retro-eno.....	7
<i>Esquema I.7</i> – Exemplos de rearranjos oxi-Cope de éteres e ésteres respectivamente.	7
<i>Esquema I.8</i> – Rearranjo de oxi-Cope aniónico.	8
<i>Esquema I.9</i> – Rearranjo de oxi-Cope aniónico realizado por Evans.	8
<i>Esquema I.10</i> – Exemplos de rearranjos oxi-Cope aniónico..	9
<i>Esquema I.11</i> – Exemplos de rearranjos de Cope com participação de alcinos e alenos.....	10
<i>Esquema I.12</i> – Rearranjo de Claisen (ou oxa-Cope).	11
<i>Esquema I.13</i> – Estado de transição de seis membros na conformação de cadeira num rearranjo de Claisen.	11
<i>Esquema I.14</i> – Exemplos de rearranjos de Claisen alifáticos.....	12
<i>Esquema I.15</i> – Esquema geral de um rearranjo de Claisen aromático.	14
<i>Esquema I.16</i> – Exemplos de rearranjos de Claisen aromáticos.	14
<i>Esquema I.17</i> – Rearranjo 3-aza-Cope (ou amino-Claisen).....	15
<i>Esquema I.18</i> – Exemplos de rearranjos de 3-aza e 3-tio-Claisen.....	16
<i>Esquema I.19</i> – Exemplo de rearranjos 3-aza-Cope catalisados por ácidos de Lewis.....	17
<i>Esquema I.20</i> – Rearranjo de 3-aza-Cope catalisado por paládio (0).....	18
<i>Esquema I.21</i> – Exemplos de rearranjos 3-aza-Cope catalisados por quaternização do átomo de azoto.....	18
<i>Esquema I.22</i> – Sistema de rearranjo 3-aza-Cope utilizado por Gilbert.....	20
<i>Esquema I.23</i> – Rearranjo de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -sililoxi-enaminas.	21
<i>Esquema I.24</i> – Dessililação de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -sililoxi-enaminas.	22
<i>Esquema I.25</i> – Rearranjo [3,3]-sigmatrópico catalisado por EtOK.	22
<i>Esquema I.26</i> – Comparação entre as velocidades de reacção de reacções catalisadas por EtOK...	23

<i>Esquema 1.27</i> – Mecanismo proposto por Glória para rearranjos 3-aza-Cope acelerados por catálise com EtOK de isoxazolonas.	24
<i>Esquema II.1</i> – Tratamento de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -silyl- <i>N</i> -enaminas com ácidos de Lewis.	28
<i>Esquema II.2</i> – Estratégia de síntese de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	28
<i>Esquema II.3</i> – Estruturas de ressonância de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	32
<i>Esquema II.4</i> – Aquecimento de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas para a obtenção das óximas correspondentes.	36
<i>Esquema II.5</i> – Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos e lactonas por aquecimento de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	37
<i>Esquema II.6</i> – Óximas obtidas por aquecimento de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	37
<i>Esquema II.7</i> – Mecanismo proposto para a formação de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina.	44
<i>Esquema II.8</i> – Estratégia de síntese para obtenção de (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e (<i>E</i>)- <i>N</i> -propargil- <i>O</i> -silyl- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	49
<i>Esquema II.9</i> – Estereocontrolo antiperiplanar em adições nucleófilas a alcinos.	60
<i>Esquema II.10</i> – Caminhos reaccionais.	60
<i>Esquema II.11</i> – Mecanismo proposto para a degradação de <i>O</i> -alquilóximas de (<i>E</i>)-2-tosilpenta-3,4-dienal durante a purificação.	63
<i>Esquema II.12</i> – Efeito estereoquímico sentido nos produtos obtidos nas adições de Michael.	74
<i>Esquema II.13</i> – Aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas a 180 °C.	78
<i>Esquema II.14</i> – Estratégia de síntese para obtenção de (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1',1'-di-alquil)propargil]- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.	80
<i>Esquema II.15</i> – Mecanismo proposto para a formação das <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas.	81
<i>Esquema II.16</i> – Caminhos reaccionais nas reacções de adição de Michael de <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	88
<i>Esquema II.17</i> – Mecanismo proposto para a isomerização de <i>O</i> -adamantilóxima de (<i>E</i>)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal na presença de SiO ₂	96
<i>Esquema II.18</i> – Impossibilidade de aromatização devido aos grupos substituintes.	107
<i>Esquema II.19</i> – Possíveis caminhos reaccionais para o consumo do aleno <i>O</i> -adamantilóxima de (<i>E</i>)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal.	108
<i>Esquema II.20</i> – Produtos de aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1',1'-dimetilpropargil)- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.	108

<i>Esquema II.21</i> – Estratégia de síntese para a obtenção de sistemas <i>N</i> -amino-3-aza-Cope.	112
<i>Esquema II.22</i> – Mecanismo proposto para a formação de <i>N</i> -metil- <i>N'</i> -[2,2-dimetil-5-tosil-1(2 <i>H</i>)]- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolilsulfonyl)di-hidropiridina.	114
<i>Esquema II.23</i> – Estratégia de síntese para a obtenção de pirazolonas.	118
<i>Esquema II.24</i> – Produtos da reacção de Mitsunobu entre pirazolonas e álcool propargílico.	118
<i>Esquema II.25</i> – Tautómeros de pirazolonas.	119
<i>Esquema II.26</i> – Produtos de benzilação de pirazolonas utilizando NaH como base.	120
<i>Esquema II.27</i> – Aquecimento das duas formas das pirazolonas propargiladas.	124
<i>Esquema II.28</i> – Isomerização da ligação tripla do grupo propargilo catalisada por base.	127
<i>Esquema II.29</i> – Isomerização de <i>N</i> -propargilamidas induzida por base.	127
<i>Esquema II.30</i> – Reacções de 3-aza-Cope e Claisen por aquecimento dos alenos obtidos.	129
<i>Esquema II.31</i> – Caminhos reaccionais das pirazolonas sintetizadas.	132
<i>Esquema II.32</i> – Via sintética para a obtenção de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -vinil-anilinas.	134
<i>Esquema II.33</i> – Mecanismo proposto para a formação das di-hidroanilinas.	138
<i>Esquema II.34</i> – Estratégia de retrosíntese de granulatinidina.	143
<i>Esquema II.35</i> – Esquema reaccional seguido para sintetizar <i>O</i> -dimetiltiocarbamato de <i>N</i> -hidroxi-imidazole.	144
<i>Esquema II.36</i> – Produtos obtidos por aquecimento de <i>O</i> -dimetiltiocarbamato de <i>N</i> -hidroxi-imidazole.	145
<i>Esquema II.37</i> – Mecanismos propostos para a obtenção dos compostos <i>S</i> -1 <i>H</i> -imidazol-2-il dimetiltiocarbamato e <i>S</i> -1 <i>H</i> -imidazol-4-il dimetiltiocarbamato.	145

Índice de Figuras

<i>Figura II.1</i> – Alterações no esqueleto do sistema de rearranjo.	27
<i>Figura II.2</i> – Espectro de ¹ H-RMN de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -fenetil-hidroxicilamina	29
<i>Figura II.3</i> – Desvios químicos de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e de <i>N,N</i> -(di-alquil)- <i>N</i> -(2-tosilvinil)aminas	31
<i>Figura II.4</i> – Isomeria <i>E</i> / <i>Z</i>	38
<i>Figura II.5</i> – Óximas obtidas por aquecimento de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.....	39
<i>Figura II.6</i> – Espectro de ¹ H-RMN de <i>O</i> -adamantilóxima de (1 <i>E</i> ,2 <i>Z</i>)-2-tosilpenta-2,4-dienal e <i>O</i> -adamantilóxima de (1 <i>Z</i> ,2 <i>Z</i>)-2-tosilpenta-2,4-dienal.....	40
<i>Figura II.7</i> – Espectros de HMQC e HMBC de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina.	52
<i>Figura II.8</i> – Diagrama de energias das reacções de rearranjo dos compostos 134.	61
<i>Figura II.9</i> – Exemplo do “output” dos resultados obtidos na previsão das energias dos estados de transição e dos intermediários nas reacções de adição de Michael.	62
<i>Figura II.10</i> – Espectros de ¹ H-RMN da reacção de adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina e etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	75
<i>Figura II.11</i> – Possível ponte de hidrogénio entre o protão enamina e o grupo sufunilo.	76
<i>Figura II.12</i> – Espectros de ¹ H-RMN da reacção de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina e etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	90
<i>Figura II.13</i> – Efeito do substituinte na posição 3 do sistema de rearranjo 3-aza-Cope.	111
<i>Figura II.14</i> – Diferença de desvios químicos do CH ₂ do grupo propargilo entre os dois compostos.	119
<i>Figura II.15</i> – Comparação dos desvios químicos de ¹ H-RMN e ¹³ C-RMN dos três isómeros alénico.	128
<i>Figura II.16</i> – Comparação dos desvios químicos de ¹ H-RMN e ¹³ C-RMN dos três isómeros propargílicos.....	129
<i>Figura II.17</i> – Exemplo da representação 3D de 6,6-dimetil-1-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato de metilo.....	142
<i>Figura II.18</i> – Fragmentações possíveis dos compostos 198, 199 e 200 obtidas por espectrometria de massa.....	147

Índice de Tabelas

<i>Tabela I.1</i> – Energias de activação calculadas por Gilbert para os estados de transição de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -vinilaminas substituídas com diferentes grupos.	20
<i>Tabela II.1</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil-hidroxilaminas	30
<i>Tabela II.2</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas	33
<i>Tabela II.3</i> – Valores dos desvios químicos das óximas 129d e 129e.	39
<i>Tabela II.4</i> – Produtos do aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.....	42
<i>Tabela II.5</i> – Produto da catálise de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com NBS.	46
<i>Tabela II.6</i> – Catalisadores utilizados nas reacções com <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina e respectivas observações.	47
<i>Tabela II.7</i> – Protecção de <i>O</i> -alquil-hidroxilaminas com BOC ₂ O.	51
<i>Tabela II.8</i> – Propargilação de <i>O</i> -alquil-(<i>terc</i> -butil)carbamatos com brometo de propargilo.	54
<i>Tabela II.9</i> – Dados espectroscópicos das <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil-hidroxilaminas obtidas por hidrólise do grupo BOC.	57
<i>Tabela II.10</i> – Percentagens dos produtos obtidos nas reacções de Michael das <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil-hidroxilaminas a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	63
<i>Tabela II.11</i> – Produtos da adição de <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil-hidroxilaminas a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	65
<i>Tabela II.12</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>O</i> -alquilóximas de (<i>E</i>)-2-tosilpenta-3,4-dienal e <i>O</i> -sililóximas de (<i>E</i>)-2-tosilpenta-3,4-dienal.....	70
<i>Tabela II.13</i> – Percentagens por ¹ H-RMN de enamina e aleno obtidas no final das reacções de Michael de <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -propargil-hidroxilaminas a etinil <i>p</i> -tolil sulfona.....	73
<i>Tabela II.14</i> – Desvios químicos dos prótons enamínicos dos isómeros <i>cis</i> observados por ¹ H-RMN.	76
<i>Tabela II.15</i> – Dados espectroscópicos das <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1,1-di-alquil)-propargil]-hidroxilaminas obtidas.	83
<i>Tabela II.16</i> – Percentagens finais de enamina <i>trans</i> e de aleno em reacções de reacções de adição de Michael de <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil <i>p</i> -tolilsulfona..	89
<i>Tabela II.17</i> – Dados físicos e espectroscópicos das (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil- <i>N</i> -[(1',1'-di-alquil)propargil]- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilaminas obtidas.	92
<i>Tabela II.18</i> – Desvios químicos dos prótons enamínicos dos isómeros <i>cis</i> observados por ¹ H-RMN.	95

<i>Tabela II.19</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>O</i> -adamantilóxima de (1 <i>E</i> ,2 <i>Z</i>)-5-metil-2-tosil-hexa-2,4-dienal	97
<i>Tabela II.20</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>O</i> -alquilóximas de (<i>E</i>)-5-(di-alquil)-2-tosilpenta-3,4-diena obtidas.	99
<i>Tabela II.21</i> – Dados físicos e espectroscópicos de <i>O</i> -adamantilóxima de (1 <i>E</i> ,2 <i>E</i>)-5-metil-4-tosil-hexa-2,4-dienal.	109
<i>Tabela II.22</i> – Produtos intermediários na síntese de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolilsulfonil)- <i>N</i> '-[2,2-dimetil-5-tosil-1(2 <i>H</i>)]piridina.	115
<i>Tabela II.23</i> – Produtos obtidos na alquilação de pirazolonas.	121
<i>Tabela II.24</i> – Produtos do aquecimento dos produtos de propargilação de pirazolonas.	126
<i>Tabela II.25</i> – Produtos de isomerização promovida por base e produto de aquecimento destes....	131
<i>Tabela II.26</i> – Dados físico e espectroscópicos de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -vinil-anilinas obtidas.	136
<i>Tabela II.27</i> – Dados físico e espectroscópicos das di-hidropiridinas obtidas.	140
<i>Tabela II.28</i> – Lista de solventes utilizados na reacção de aquecimento de <i>O</i> -dimetiltiocarbamato de <i>N</i> -hidroxi-imidazole e respectivos resultados.	144
<i>Tabela II.29</i> – Valores obtidos na espectrometria de massa dos compostos 198, 199 e 200.	147
<i>Tabela II.30</i> – Dados físicos e espectroscópicos dos compostos derivados de imidazole.	148
<i>Tabela II.31</i> – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidroxilaminas.	153
<i>Tabela II.32</i> – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidrazinas acíclicas.	156
<i>Tabela II.33</i> – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidrazinas cíclicas.	156
<i>Tabela II.34</i> – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de aminas.	158
<i>Tabela III.1</i> – Condições reaccionais de aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.	207
<i>Tabela III.2</i> – Condições reaccionais das reacções de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com sais de Aminium.	208
<i>Tabela III.3</i> – Condições reaccionais das reacções de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com Eu(fod) ₃	209
<i>Tabela III.4</i> – Condições reaccionais das reacções de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina com HoTf ₃	209

<i>Tabela III.5</i> – Condições reaccionais de aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -fenetil- <i>N</i> -(2-tosilvinil)-hidroxilamina.....	211
<i>Tabela III.6</i> – Condições reaccionais de aquecimento de (<i>E</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina.....	212
<i>Tabela III.7</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -alil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.	215
<i>Tabela III.8</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	218
<i>Tabela III.9</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(<i>terc</i> -butil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	221
<i>Tabela III.10</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	222
<i>Tabela III.11</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	224
<i>Tabela III.12</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-butinil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	226
<i>Tabela III.13</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(2-pentinil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	228
<i>Tabela III.14</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	230
<i>Tabela III.15</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(<i>terc</i> -butildimetilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	233
<i>Tabela III.16</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(tri-isopropilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	234
<i>Tabela III.17</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(<i>terc</i> -butildifenilsilil)- <i>N</i> -propargil-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	236
<i>Tabela III.18</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(1,1-dimetil-3-fenilpropil)- <i>N</i> -(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	238
<i>Tabela III.19</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>N</i> -(1'-ciclo-hexilpropargil)- <i>O</i> -(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	240
<i>Tabela III.20</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)- <i>N</i> -(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	242

<i>Tabela III.21</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>N</i> -(1'-etil-1'-metilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	243
<i>Tabela III.22</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>N</i> -(1'-ciclopentilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	246
<i>Tabela III.23</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>N</i> -(1'-ciclo-hexilpropargil)- <i>O</i> -(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	247
<i>Tabela III.24</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona.....	249
<i>Tabela III.25</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona a 4 °C.....	252
<i>Tabela III.26</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona a -20 °C ...	252
<i>Tabela III.27</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção de aquecimento de (<i>E</i>)- <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1,1-dimetilpropargil)- <i>N</i> -(2'-tosilvinil)-hidroxilamina a 70 °C	254
<i>Tabela III.28</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção de aquecimento de <i>O</i> -adamantilóxima de (<i>E</i>)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal a 180 °C.....	255
<i>Tabela III.29</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	257
<i>Tabela III.30</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	259
<i>Tabela III.31</i> – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de <i>O</i> -adamantil- <i>N</i> -(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina a etinil <i>p</i> -tolilsulfona	261
<i>Tabela III.32</i> – Condições reaccionais de aquecimento de <i>O</i> -dimiltiocarbamato de <i>N</i> -hidroxi-imidazole.....	280

Abreviaturas

¹H-RMN	– ressonância magnética nuclear de próton
¹³C-RMN	– ressonância magnética nuclear de carbono
Ac	– acetilo
Ad	– adamantilo
A.L.	– ácido deLewis
Ar	– prótons aromáticos
Bn	– benzilo
BOC	– <i>tert</i> -butilo carbonato
brine	– solução saturada de NaCl em H ₂ O
<i>t</i>-Bu	– <i>tert</i> -butilo
Bz	– benzoílo
c.c.f.	– cromatografia de camada fina
c.c.p.	– cromatografia de camada preparativa
d	– duplete
dd	– duplo duplete
Δ	– calor
DBU	– 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	– diciclocarbodiimida
DCM	– diclorometano
DIAD	– diisopropilazodicarboxilato
4-DMAP	– 4-dimetilaminopiridina
DMF	– <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	– <i>N,N</i> -dimetilsulfóxido
eq.	– equivalente
EMAR	– espectrometria de massa de alta resolução
Et	– etilo
fod	– 1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetiloctanodionato
h	– horas
<i>n</i>-Hex	– <i>n</i> -hexano
I.V.	– infravermelho
m	– multiplete
Me	– metilo
min	– minutos
NBS	– <i>N</i> -bromo-succinimida

Ph	– fenilo
PPh₃	– trifenilfosfina
s	– singleto
δ	– desvio químico
sl	– singleto largo
t	– tripleto
TBDMS	– <i>terc</i> -butildimetilsilano
TBDPS	– <i>terc</i> -butildifenilsilano
Tf	– trifluormetanossulfonato
TFA	– ácido trifluoracético
THF	– tetra-hidrofurano
THP	– tetra-hidropiranilo
TIPS	– triisopropilsilano
Ts	– <i>p</i> -toluenossulfonilo

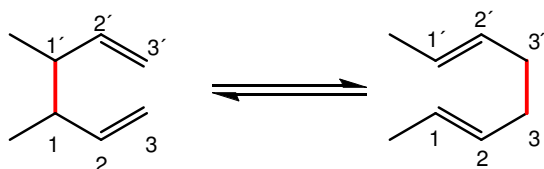
I. Capítulo

Introdução Teórica

I.1. Rearranjos Sigmatrópicos

Define-se rearranjo sigmatrópico como um processo síncrono, intramolecular não catalisado, envolvendo a migração de uma ligação σ adjacente a um ou mais sistemas π , para uma nova posição na molécula, com a consequente reorganização dos sistemas π intervenientes no rearranjo.

Os rearranjos sigmatrópicos são expressos por um conjunto de dois números: $[i, j]$. Estes números são atribuídos de forma simples e directa, contando o número de átomos entre as extremidades da ligação σ quebrada e da nova ligação σ formada. Como exemplo, no **Esquema I.1** observa-se que cada uma das extremidades da ligação σ que se deslocou percorreu três átomos de carbono, pelo que, este é denominado um rearranjo [3,3]-sigmatrópico.



Esquema I.1 – Esquema geral de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico.

Em 1969, Woodward e Hoffmann¹ designaram *reações térmicas pericíclicas*, como reações caracterizadas por um estado de transição de três pares de electrões, estabilizados pela sobreposição de todas as orbitais envolvidas e pela deslocalização dos seis electrões num sistema cíclico. Os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos fazem parte deste grupo de reações pois cumprem este requisito. Desde o final dos anos 30 que Evans^{2, 3} abordava o tema da estabilização por ressonância de seis electrões num estado de transição cíclico. Dois anos depois da publicação de Woodward e Hoffmann, Dewar⁴ fez a analogia entre as reações pericíclicas e os sistemas aromáticos. Deste modo, a condição para se ter um sistema aromático estabilizado é a necessidade de existirem $4n+2$ electrões no sistema (Regra de Hückel), o mesmo se passando para sistemas susceptíveis de sofrerem reações pericíclicas. Outros autores utilizaram várias outras expressões para classificar este tipo de transformações moleculares, casos de Grob e Schiess⁵ que utilizaram a designação “isomerização de valência” e Baker que, em 1963, afirmou existir um equilíbrio dinâmico entre dois isómeros, utilizando a expressão “tautomerismo de valência” para o caracterizar.

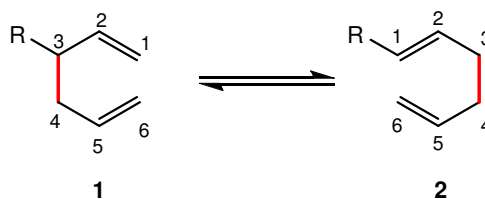
O facto de esta classe de reações não envolver a formação de intermediários iónicos ou radicais livres torna-a, na prática, muito pouco dependente de catalisadores ou do

tipo de solvente. Estas reacções passam por um estado de transição cíclico, no qual, simultaneamente (ou quase simultaneamente), são formadas novas ligações enquanto outras são quebradas.^{6,7}

Os sistemas de rearranjos sigmatrópicos são divididos em várias categorias dependendo do esqueleto do sistema diénico. De entre os vários tipos de rearranjos sigmatrópicos, apenas serão abordados neste capítulo os rearranjos de Cope, oxi-Cope, oxi-Cope aniónico, oxa-Cope (Claisen) e aza-Cope pois são os sistemas com maior relevância nesta dissertação.

I.2. Rearranjo de Cope

Este tipo de rearranjos foram baptizados com o nome de quem os publicou pela primeira vez em 1940, Artur Cope,⁸ e consiste no rearranjo térmico de 1,5-dienos (**1**) formando-se os seus isómeros 1,5-dienos correspondentes (**2**) (**Esquema I.2**).



Esquema I.2 – Rearranjo de Cope.

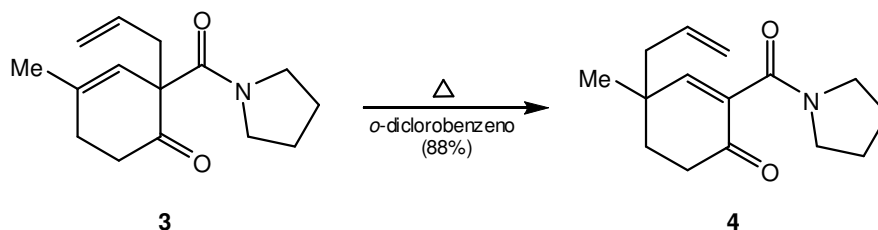
Em 1,5-dienos os rearranjos de Cope ocorrem, normalmente, por aquecimento a temperaturas que se aproximam dos 300 °C. Na maioria dos casos, verifica-se a reversibilidade da reacção, obtendo-se no final a mistura dos dois isómeros alílicos. Devido às elevadas temperaturas necessárias para que os rearranjos ocorram, convém referir a importância na posição 3 do sistema (o substituinte R de **1** do **Esquema I.2**) de grupos substituintes doadores de carga capazes de, por indução, facilitar o rearranjo. Outra possibilidade é a presença de grupos susceptíveis de entrar em conjugação com a ligação dupla entre C₁ e C₂ em **2** e, deste modo, facilitar o rearranjo. Estes grupos promovem a redução nas energias de activação dos estados de transição dos diferentes sistemas o que provoca, consequentemente, a diminuição das temperaturas necessárias para que as reacções de rearranjo ocorram.

Devido à sua grande aplicabilidade em inúmeros substratos esta classe de reacções torna-se muito útil em síntese orgânica. Estas reacções permitem:

- que a formação de uma nova ligação simples C-C, a quebra de outra ligação simples C-C e a reorganização do sistema π possa ser perfeitamente definidas *a priori*;
- que a reacções de rearranjo ocorram por aquecimento podendo, deste modo, tolerar uma grande variedade de grupos funcionais nos substratos;
- que, devido ao estado de transição cíclico altamente ordenado, a reacção seja altamente estereo-específica no que diz respeito à formação de ligações duplas assimétricas e à criação de centros estereogénicos;

- d. a formação de dienos cíclicos em anéis de 7 ou mais membros, sendo assim um dos mais importantes métodos de síntese de anéis de dimensão média.

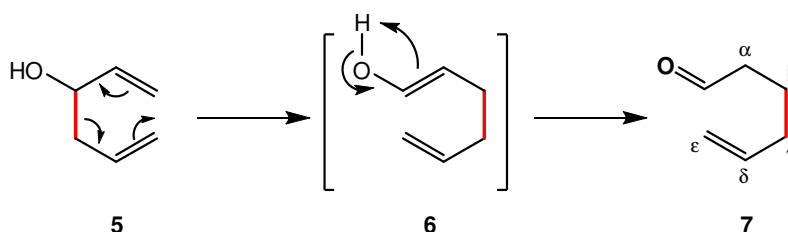
No **Esquema I.3** está representado um exemplo de rearranjo de Cope publicado por Malachowski e Banerji⁹ em 2004. Tratou-se do primeiro exemplo de síntese de um centro quaternário em anéis de ciclo-alquenonas utilizando rearranjos [3,3]-sigmatrópicos.



Esquema I.3 – Exemplo de rearranjo de Cope.⁹

I.2.1. Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniónico)¹⁰

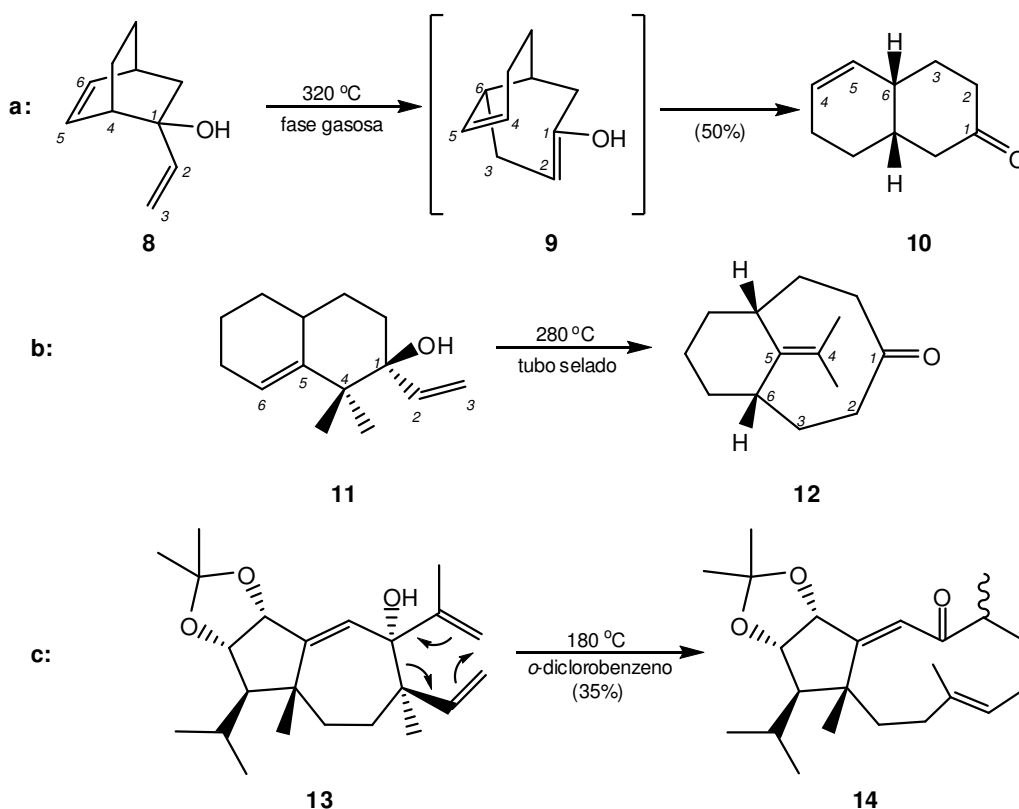
Nas duas décadas que se seguiram à publicação de Cope, poucas foram as aplicações sintéticas destes rearranjos. A razão para esta falta de aplicabilidade deveu-se ao facto de os métodos utilizados para a síntese dos substratos 1,5-diênicos desenvolvidos na altura necessários para o rearranjo poderem ser aplicados na preparação directa dos produtos de rearranjo de Cope, o que tornava desnecessário o uso dos rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Esta situação foi totalmente alterada em 1964 com a descoberta do rearranjo de oxi-Cope por Berson e Jones.¹¹ A presença em C₃ (ou C₄) num sistema de Cope de um grupo hidroxilo (5) resulta, após rearranjo, num enol (6) que, por prototropia, origina um produto com um grupo carbonilo δ,ε-insaturado (7) (**Esquema I.4**).



Esquema I.4 – Rearranjo de oxi-Cope.

Os rearranjos oxi-Cope (alguns exemplos no **Esquema I.5**) têm algumas vantagens quando comparados com os rearranjos de Cope, que se enumeram de seguida:

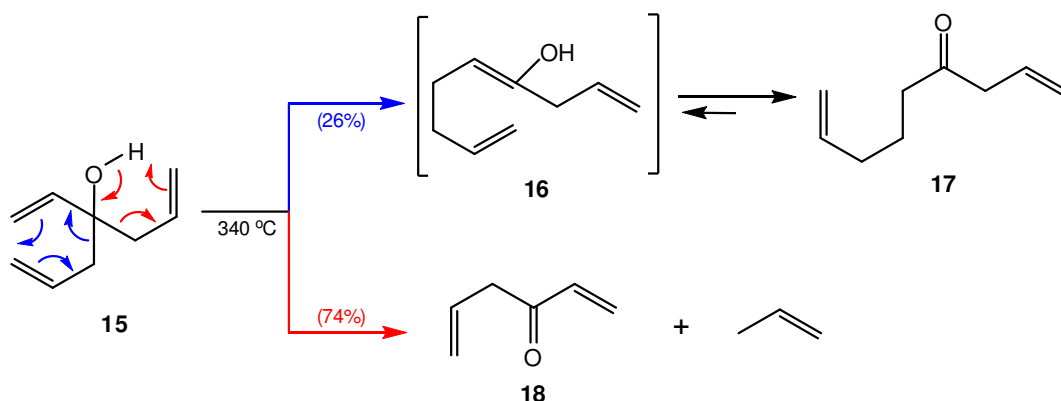
- Os rearranjos de oxi-Cope são, na esmagadora maioria dos casos, irreversíveis.
- Os sistemas de partida podem ser facilmente preparados por reacções de Grignard, por adição de um reagente organometálico vinílico a um composto de carbonilo β,γ -insaturado, ou por adição de um reagente organometálico alílico a um composto de carbonilo α,β -insaturado.
- Os produtos de rearranjos oxi-Cope têm dois grupos funcionais diferentes, possibilitando subseqüentes transformações sintéticas.



Esquema I.5 – Exemplos de rearranjos de oxi-Cope (**a**) Ref. 11 ; (**b**) Ref. 12; (**c**) Ref. 13.

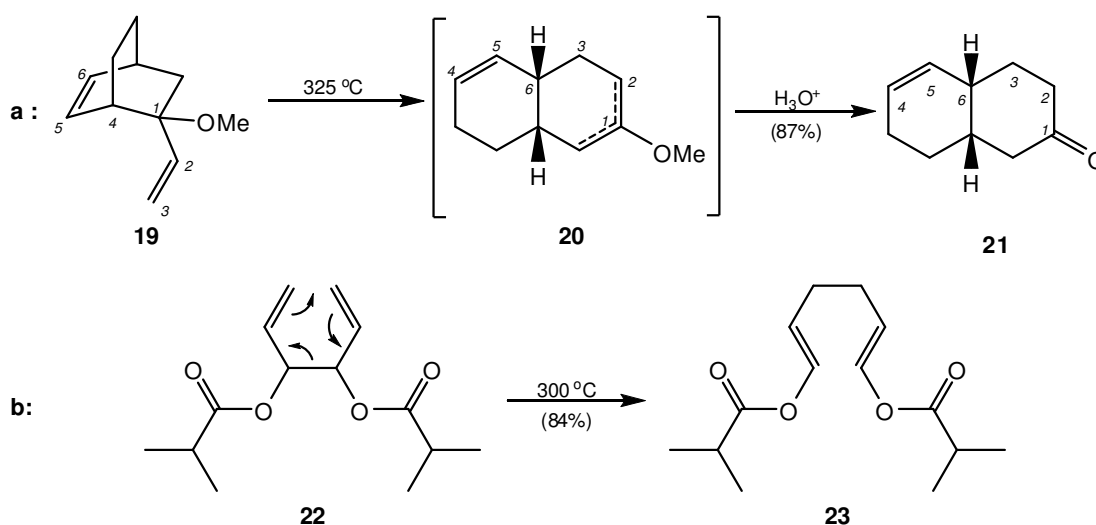
A principal desvantagem dos rearranjos oxi-Cope é a possibilidade de o material de partida, por reacção térmica, se fragmentar. Estas fragmentações são justificadas por reacções de retro-eno (**Esquema I.6**) em que, por quebra de uma ligação σ , se forma um fragmento contendo um grupo carbonilo formado a partir do grupo hidroxilo e um outro fragmento onde a ligação π envolvida se reorganizou. O exemplo ilustrado no esquema trata

de um substrato em que se observa tanto o rearranjo [3,3]-sigmatrópico como a reacção de retro-eno, em que o produto de rearranjo de Cope **17** é minoritário em relação ao produto resultante da fragmentação **18**. Na maioria dos casos em que a geometria o permite, a reacção de retro-eno é uma reacção lateral inevitável e, em substratos simples (como é o caso), o produto de fragmentação é, frequentemente, o produto maioritário.



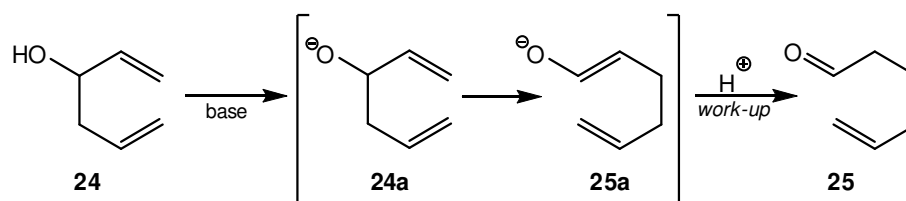
Esquema I.6 – Rearranjo oxi-Cope vs reacção retro-eno.¹⁴

Uma forma eficiente de contornar este problema é a protecção do grupo hidroxilo, transformando-o num grupo éter ou éster. Esta protecção impossibilita a formação do grupo carbonilo, o que não permite que a reacção retro-eno aconteça. A consequência desta alteração nos substratos antes da reacção de Cope é o aumento do rendimento da reacção [comparar **a)** de **Esquema I.5** e **a)** de **Esquema I.7**]. A hidrólise posterior dos produtos obtidos dá origem ao produto desejado. No **Esquema I.7** estão representados dois exemplos de rearranjos de oxi-Cope de éteres metílicos¹⁵ e ésteres.¹⁶



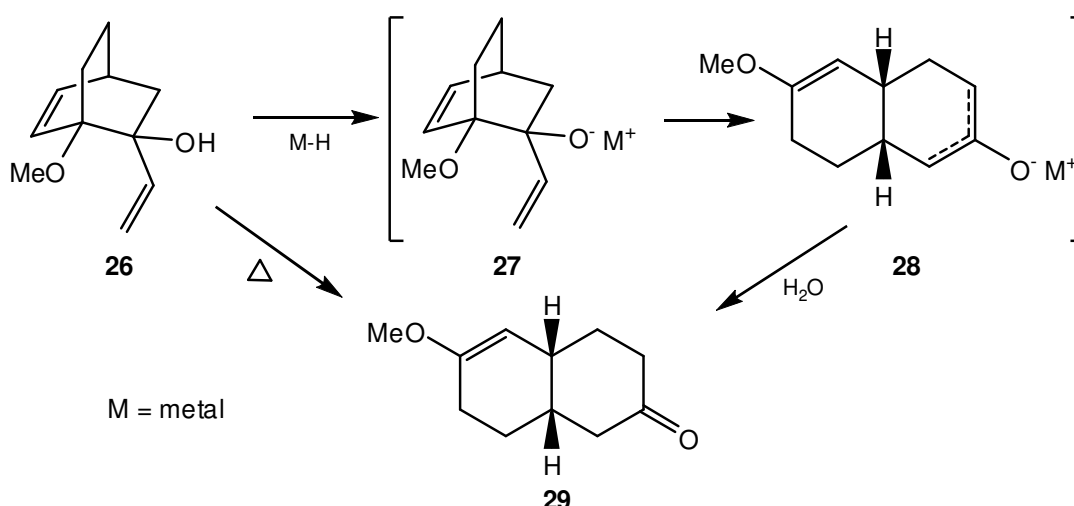
Esquema I.7 – Exemplos de rearranjos oxi-Cope de éteres e ésteres respectivamente **(a)** Ref.15; **(b)** Ref. 16.

As reacções de oxi-Cope sofreram um grande desenvolvimento relativamente às suas aplicações sintéticas após a descoberta realizada por Evans e Golob¹⁷ que, em 1975, verificaram que a utilização de base para a formação do alcóxido provocava um aumento de velocidade nas reacções na ordem de 10^{10} a 10^{17} (**Esquema I.8**), tendo o rearranjo de oxi-Cope passado a ser designada de *rearranjo oxi-Cope aniónico*.



Esquema I.8 – Rearranjo de oxi-Cope aniónico.

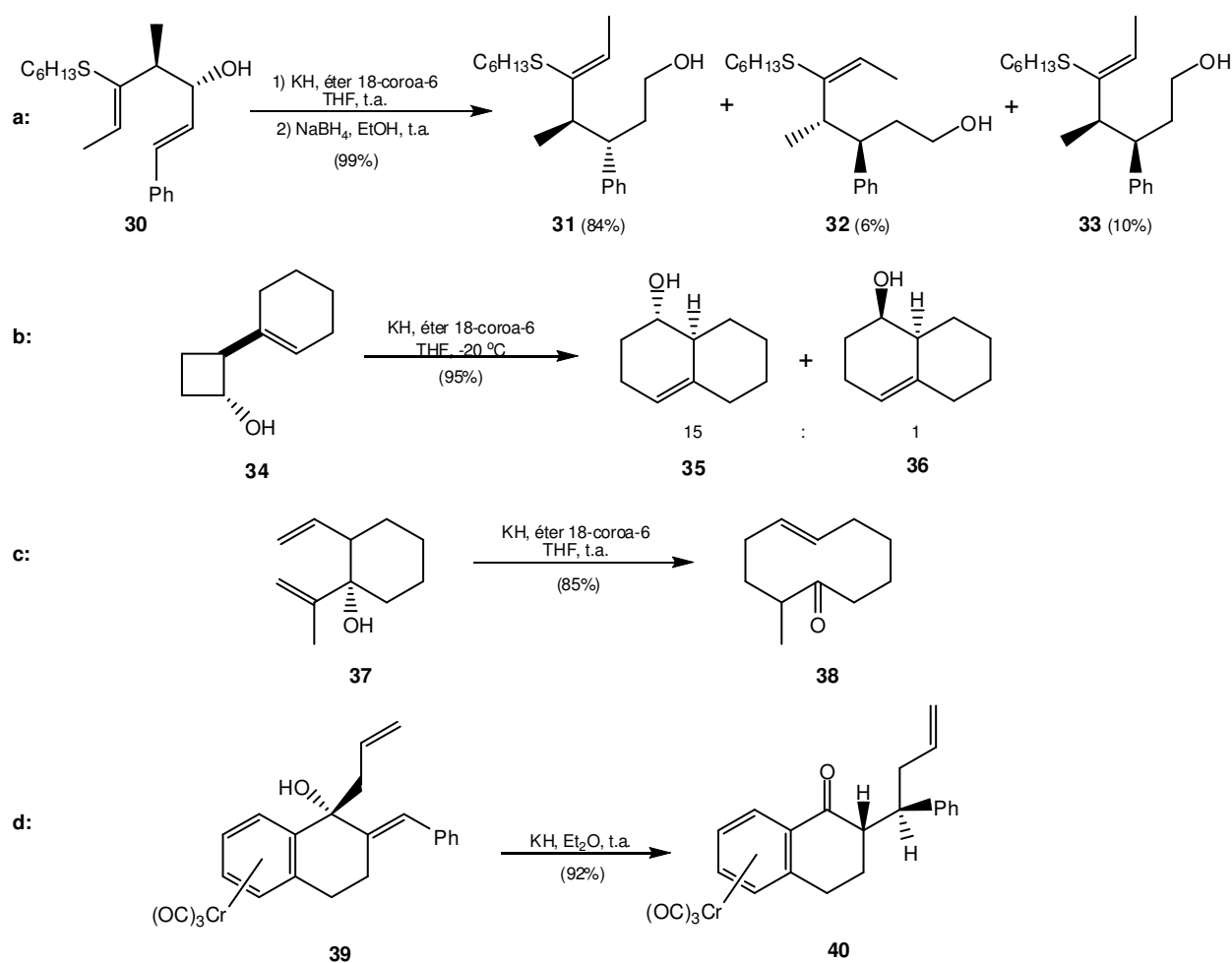
O aumento de velocidade observado na reacção quando se cria o alcóxido no sistema de rearranjo deve-se ao facto de, no produto de rearranjo **25a**, a carga negativa se encontrar mais deslocalizada do que no alcóxido **24a**. Por outras palavras, a força motriz para o rearranjo acontecer (quando se forma a carga negativa no átomo de oxigénio) é devida à possibilidade de ocorrência de mais estruturas de ressonância em **25a** do que em **24a**.¹⁸ No que diz respeito à natureza da base a utilizar na formação do alcóxido, Evans observou que o metal tem uma importância enorme no aumento de velocidade do rearranjo. Na reacção de oxi-Cope aniónica do álcool **26** utilizou diferentes bases em THF a 66 °C, obtendo resultados que comprovam esta dependência¹⁷ (**Esquema I.9**).



Esquema I.9 – Rearranjo de oxi-Cope aniónico realizado por Evans.¹⁷

Segundo este autor, para alcóxidos com $M = \text{Li}$ e $M = \text{MgBr}$ não se observou vestígios de rearranjo ao fim de 24 horas. O alcóxido de sódio, ($M = \text{Na}$), rearranjou com um tempo de meia vida de setenta minutos. No caso do alcóxido de potássio, ($M = \text{K}$) o rearranjo ocorre em poucos minutos e, após neutralização com H_2O , obtém-se a cetona **29** com rendimento de 98%. De salientar ainda que, a velocidade de reacção aumenta ainda mais quando se utiliza quantidades equimolares (de 1 a 3 equivalentes) de éter 18-coroa-6 para tornar o anião mais disponível, tornando assim o alcóxido formalmente mais carregado negativamente.

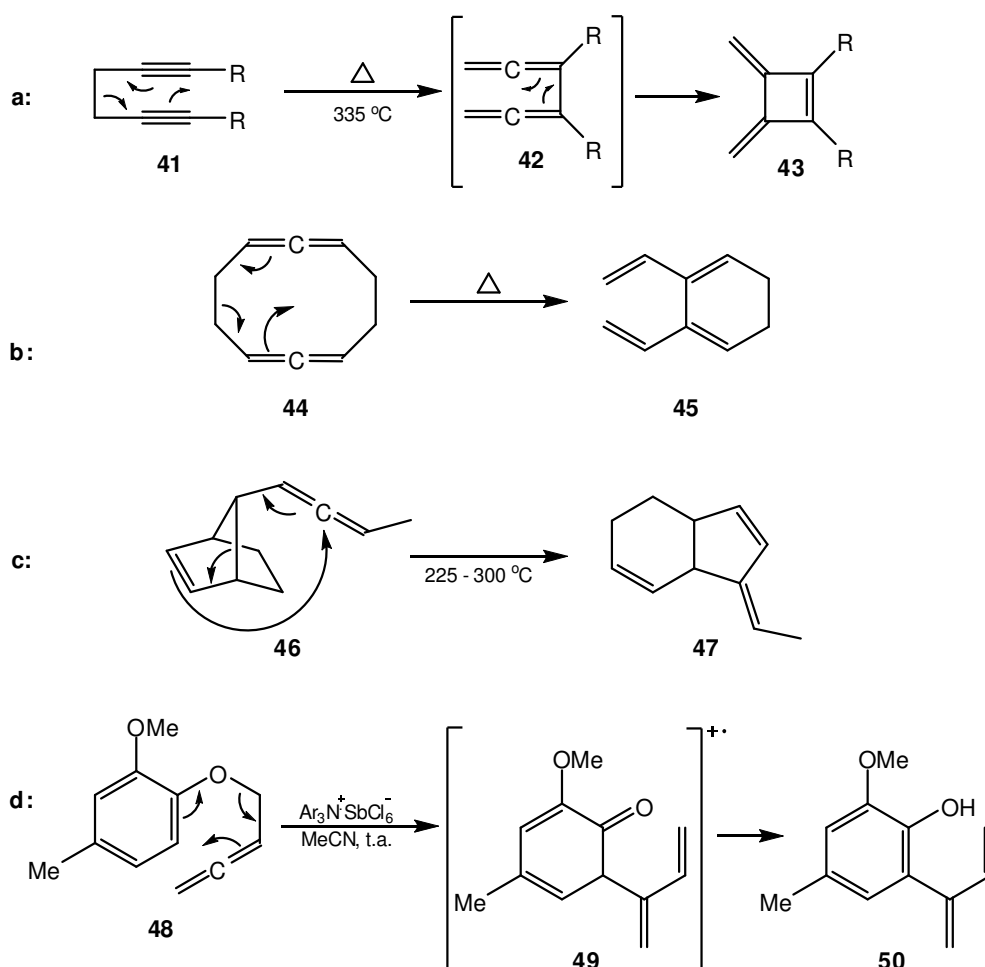
Como consequência dos excelentes resultados obtidos, este tipo de rearranjo tem vindo a ser cada vez mais utilizado em síntese orgânica. O facto de este tipo de reacções ocorrerem em condições muito suaves (temperaturas próximas da ambiente) torna os rearranjos oxi-Cope aniónicos muito versáteis e funcionais principalmente na síntese total de moléculas complexas. No **Esquema I.10** estão representados alguns exemplos de aplicações sintéticas.



Esquema I.10 – Exemplos de rearranjos oxi-Cope aniónico. (a) Ref. 19; (b) Ref. 20; (c) Ref. 21; (d) Ref. 22.

1.2.2. Alcinos e alenos em rearranjos de Cope

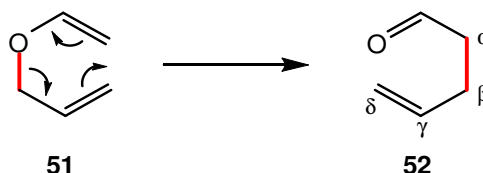
Uma das mais importantes características dos alcinos é a sua geometria linear devido à sua hibridação sp . Numa primeira abordagem poderia pensar-se que esta característica seria impeditiva para um alcino participar em rearranjos [3,3]-sigmatrópicos pois, como foi dito anteriormente, os rearranjos passam por um estado de transição cíclico de 6 membros. Apesar deste facto, os rearranjos de substratos com uma e até duas ligações triplas ocorrem surpreendentemente com sucesso, sendo desta forma uma via muito útil para a síntese de alenos.²³ Por seu lado, também a presença de alenos em sistemas de Cope é bem tolerada apesar da sua geometria igualmente linear. Apesar de um aleno possuir duas ligações π , as reacções de rearranjo ocorrem com a participação de apenas uma ligação dupla do aleno, levando à formação de um dieno conjugado. Alguns exemplos destes rearranjos podem ser vistos no **Esquema I.11**.



Esquema I.11 – Exemplos de rearranjos de Cope com participação de alcinos e alenos **(a)** Ref. 24; **(b)** Ref. 25; **(c)** Ref. 26; **(d)** Ref. 27.

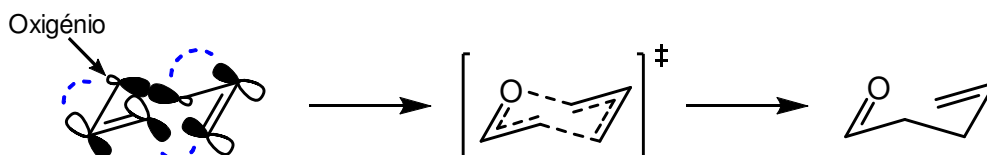
I.3. Rearranjo de Claisen (oxa-Cope)

O rearranjo [3,3]-sigmatrópico de éteres alil vinílicos **51**, ou rearranjo de Claisen (oxa-Cope) como é vulgarmente conhecido, foi publicado por Claisen em 1912 pela primeira vez.²⁸ Este tipo de rearranjo permite a preparação de compostos de carbonilo γ,δ -insaturados **52** (**Esquema I.12**).



Esquema I.12 – Rearranjo de Claisen (ou oxa-Cope).

Estas reacções são caracterizadas por rearranjos térmicos com simetria suprafacial e com um estado de transição de seis membros na conformação de cadeira (mais baixo estado de energia). Isto permite prever a estereoquímica dos produtos principais obtidos após os rearranjos.^{29, 30, 31}



Esquema I.13 – Estado de transição de seis membros na conformação de cadeira num rearranjo de Claisen.

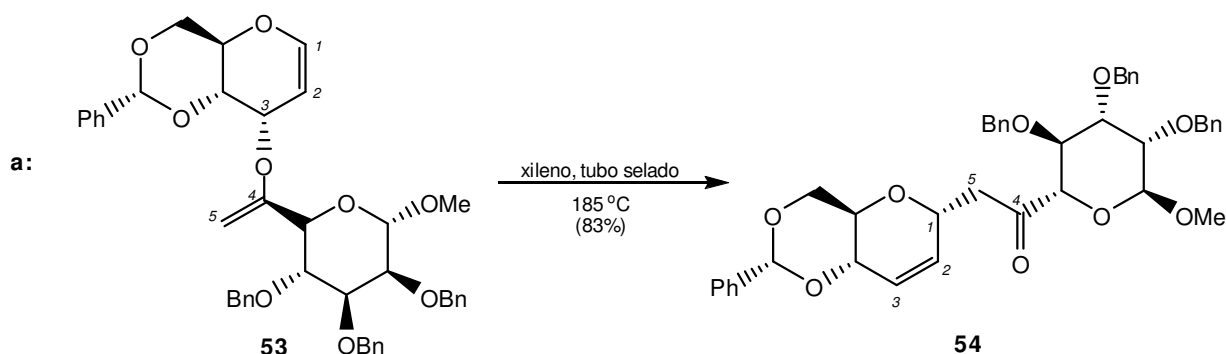
As orbitais representadas no **Esquema I.13** não representam orbitais fronteira específicas, servem simplesmente para mostrar que, nesta conformação, a nova ligação σ é formada a partir de duas orbitais π que têm simetria semelhante entre si, e que as novas ligações π são formadas por orbitais que possuem simetrias paralelas.

Os rearranjos de Claisen diferem dos rearranjos de Cope no que diz respeito à cadeia carbonada que faz parte do sistema de rearranjo. Como se pode observar no **Esquema I.13**, existe um hetero-átomo (neste caso, um oxigénio) no conjunto de seis átomos que formam o sistema de rearranjo [3,3]-sigmatrópico. A maior diferença entre estes dois sistemas de rearranjo está directamente relacionada com a presença deste hetero-átomo. À semelhança dos rearranjos oxi-Cope onde, após o rearranjo e prototropia, os

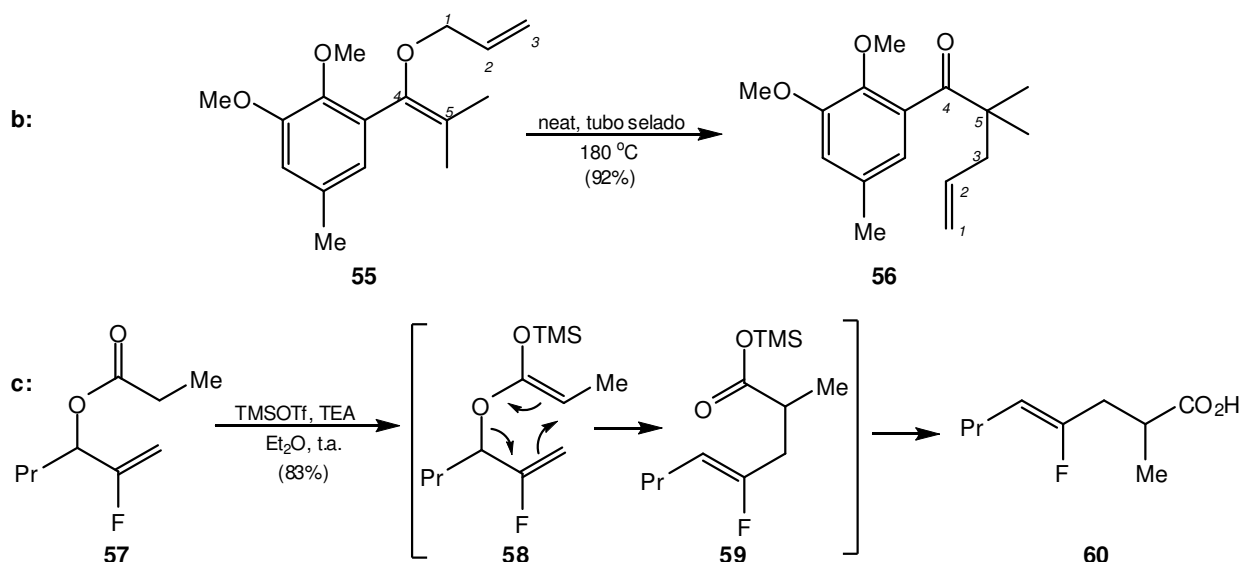
produtos possuem um grupo carbonilo, nos rearranjos de Claisen, os produtos carbonílicos são directamente obtidos após rearranjo tornando irreversível este tipo de reacções. Dependendo da natureza das ligações duplas envolvidas no rearranjo, estes podem ser classificados em dois grupos distintos. Se uma das ligações duplas fizer parte de um grupo vinílico ou acetilénico, trata-se de um rearranjo de Claisen alifático. No caso de uma das ligações duplas fazer parte de um anel aromático, trata-se de um rearranjo de Claisen aromático. Como consequência da importância sintética dos rearranjos de Claisen, foram desenvolvidas inúmeras variações deste tipo de transformações. Normalmente estas variações são conhecidas pelo nome do seu autor mais a designação Claisen. A título de exemplo podem-se destacar, as Carroll-Claisen,^{32, 33} as Johnson-Claisen,³⁴ as Eschenmoser-Claisen^{35, 36}, as Saucy-Marbet³⁷ e as Ireland-Claisen.^{38, 39}

I.3.1. Rearranjo de Claisen alifático

Pela sua versatilidade, os rearranjos de Claisen de éteres alil vinílicos continuam a ser frequentemente utilizados por exemplo na preparação de centros quaternários em sistemas cíclicos, apesar de extremamente endotérmicos. Na maioria dos casos, os rearranjos requerem temperaturas elevadas (150-200 °C) para ocorrerem, sendo esta a maior limitação da metodologia. Exemplos de rearranjos a elevadas temperaturas estão representados no esquema abaixo [alíneas **a)** e **b)**]. Em alguns casos, como o caso da alínea **c)**, a activação da reacção, por formação do enol-sililéter com TMSOTf, diminui fortemente a sua energia de activação, ocorrendo esta à temperatura ambiente.



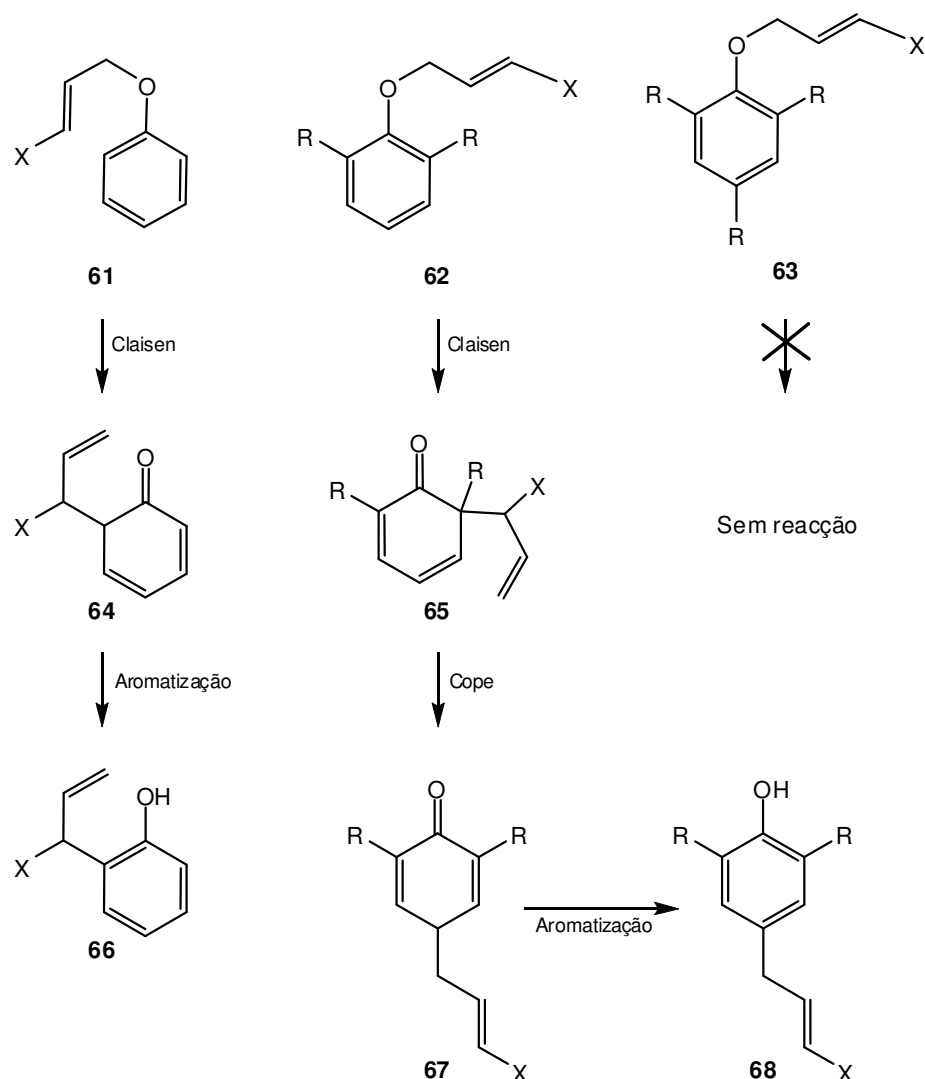
Esquema I.14 – Exemplos de rearranjos de Claisen alifáticos (**a)** Ref. 40.



Esquema I.14 – Exemplos de rearranjos de Claisen alifáticos (**b**) Ref. 41; (**c**) Ref. 42.

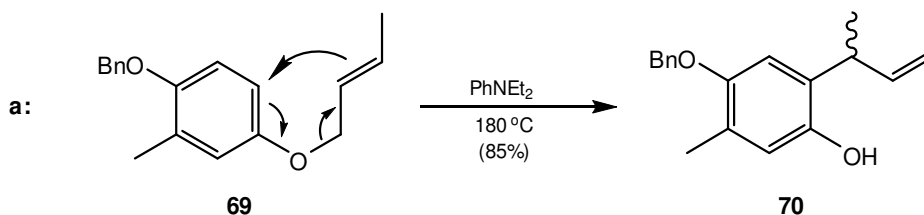
I.3.2. Rearranjo de Claisen aromático

Os rearranjos de Claisen aromáticos são a versão mais utilizada de todos os rearranjos de Claisen. A sua principal característica é a existência de duas (ou mesmo três) posições possíveis para o rearranjo ocorrer. Por outras palavras, as posições *orto* e a posição *para* do anel aromático podem ser ocupadas pela cadeia que migra durante o rearranjo. Pela substituição do anel aromático é possível prever para onde a cadeia irá migrar. Para um anel aromático não substituído em *orto* e *para* (**61**), o rearranjo origina uma *orto*-dienona (**64**) que, posteriormente isomeriza para um *o*-alilfenol (**66**) (**Esquema I.15**). Este rearranjo é denominado de rearranjo *orto*-Claisen. Para anéis aromáticos *orto* substituídos **62**, o rearranjo dá-se primeiro para uma posição *orto* substituída **65**. Devido à substituição a rearomatização do anel é impossibilitada. Esta impossibilidade é a força motriz para um novo rearranjo [3,3]-sigmatrópico (que neste caso se trata de um rearranjo de Cope) para a posição *para* do anel aromático, obtendo-se uma *para*-dienona **67** que, posteriormente isomeriza para um *p*-alilfenol (**68**). Neste caso o rearranjo é denominado de rearranjo *para*-Claisen. Para anéis trissubstituídos (**63**) não se verificam reacções de rearranjo (**Esquema I.15**).

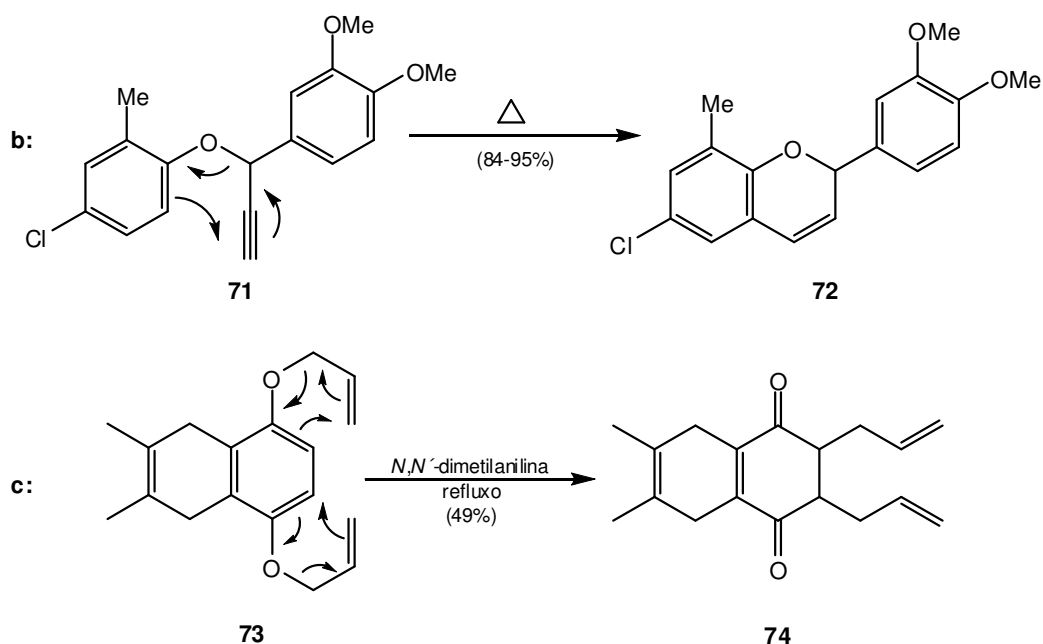


Esquema I.15 – Esquema geral de um rearranjo de Claisen aromático.

Para elucidar a grande versatilidade desta reacção foram escolhidos três exemplos representativos das diferentes aplicações destes rearranjos que se encontram representados no **Esquema I.16**. A síntese de flavenos e outros heterociclos [alínea **b**)], a síntese de flavenos é uma das grandes potencialidades do método. O duplo rearranjo de Claisen do exemplo da alínea **c**) é o precursor da síntese de quinonas benzoanelares.



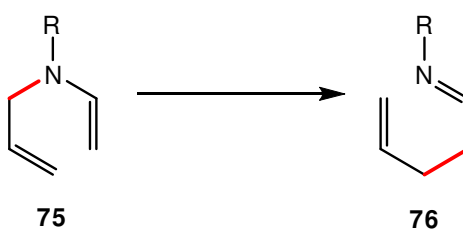
Esquema I.16 – Exemplos de rearranjos de Claisen aromáticos (**a**) Ref. 43.



Esquema I.16 – Exemplos de rearranjos de Claisen aromáticos **(b)** Ref. 44; **(c)** Ref. 45.

I.4. Rearranjo de 3-aza-Cope

Como referido anteriormente, dependendo do hetero-átomo presente na cadeia carbonada do sistema de rearranjo, este possui denominações distintas. Os rearranjos de *N*-alil-enaminas **75** ou *N*-alil-*N*-aril-aminas são conhecidos como rearranjos 3-aza-Cope (**Esquema I.17**). Caso o hetero-átomo seja um enxofre, os rearranjos são designados por rearranjos tio-Cope.

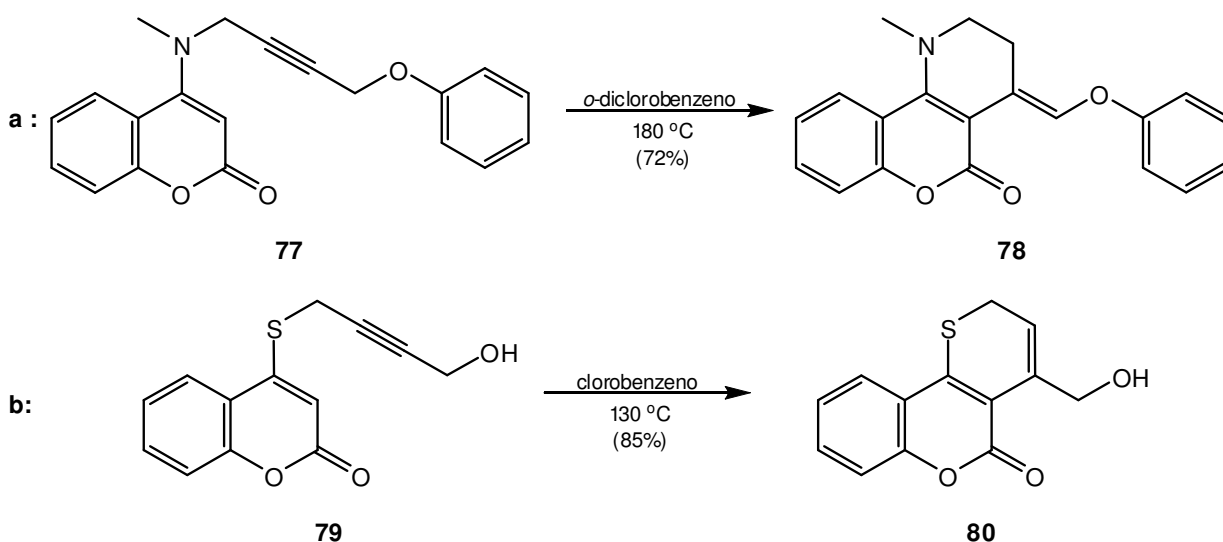


Esquema I.17 – Rearranjo 3-aza-Cope (ou amino-Claisen).

Devido à menor electronegatividade do átomo de azoto em relação ao de oxigénio, tanto os rearranjos aza-Cope alifáticos como os aromáticos requerem, normalmente, condições mais drásticas (200-350 °C) do que os rearranjos de Claisen (150-200 °C) correspondentes. Os rearranjos aza-Cope aromáticos levam à formação de anilinas, ocorrendo de forma análoga aos rearranjos de Claisen aromáticos. Verifica-se que em relação à substituição do anel aromático, ambos os sistemas de rearranjo se comportam de

igual forma (rever **Esquema I.15**).

Existem vários exemplos de rearranjos 3-aza-Cope térmicos na literatura tais como o publicado por Majumdar *et al.* em 2001. Um ano mais tarde, o mesmo autor publicou o rearranjo tio-Claisen análogo (**Esquema I.18**). É de salientar a diferença de temperatura necessária para os rearranjos ocorrerem. Em 2003 foi publicado um artigo de revisão sobre rearranjos tio-Claisen escrito pelo mesmo autor.⁴⁶



Esquema I.18 – Exemplos de rearranjos de 3-aza e 3-tio-Claisen (**a**) Ref. 47; (**b**) Ref. 48.

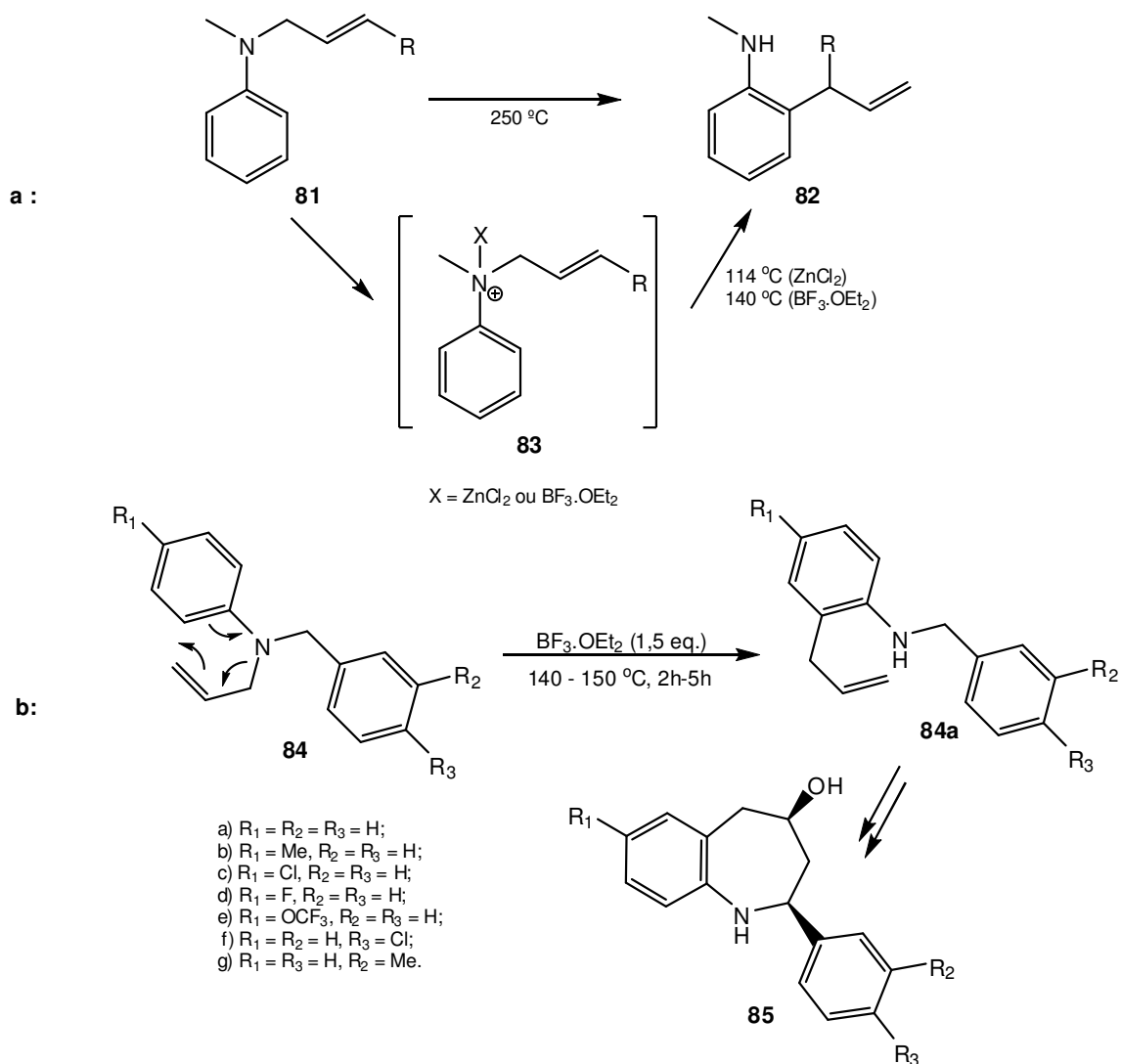
I.4.1. Rearranjos 3-aza-Cope catalisados⁴⁹

Os rearranjos aza-Cope podem ocorrer em condições mais suaves através da utilização de catalisadores e, mais recentemente, Cruces *et al.* mostraram que este tipo de transformações podem ser assistidas por micro-ondas.⁵⁰ De entre os catalisadores químicos mais utilizados estão os ácidos de Lewis, o paládio (0) e a utilização de electrófilos para promover a quaternização do átomo de azoto. Este subcapítulo trata cada um destes diferentes tipos de catalisadores em separado.

I.4.1.1. Catálise na presença de ácidos de Lewis

O uso de ácidos de Lewis como catalisadores é uma das estratégias mais utilizadas para baixar consideravelmente as energias de activação deste tipo de reacções. O rearranjo

da *N*-alil-*N*-metil-anilina (**81**), realizado por Beholz e Stille,⁵¹ é um exemplo elucidativo da diminuição de temperatura necessária para a transformação ocorrer entre a reacção puramente térmica (250 °C) e a reacção catalisada por ZnCl₂ ou BF₃.OEt₂ (111-140 °C) (**Esquema I.19**). A utilização de BF₃.OEt₂ como catalisador na reacção de *N*-alilanilinas foi reportada por Ayala *et al.* em 2006. Estes compostos quando na presença de 1,5 eq. deste ácido de Lewis e a 140 °C sofre um rearranjo aza-Cope. Este rearranjo é um dos passos intermediários na síntese de derivado bio-activos da tetra-hidro-1-benzazepina (**85**).

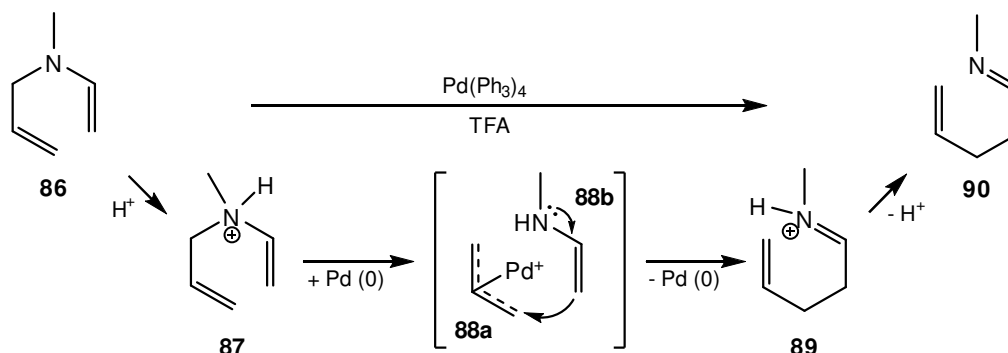


Esquema I.19 – Exemplo de rearranjos 3-aza-Cope catalisados por ácidos de Lewis (**a**) Ref. 51; (**b**) Ref. 52.

I.4.1.2. Catálise na presença de paládio (0)

Encontram-se descritos na literatura exemplos de rearranjos de 3-aza-Cope

catalisados por Pd(0) utilizando diversos ácidos como activadores.^{53, 54, 55}

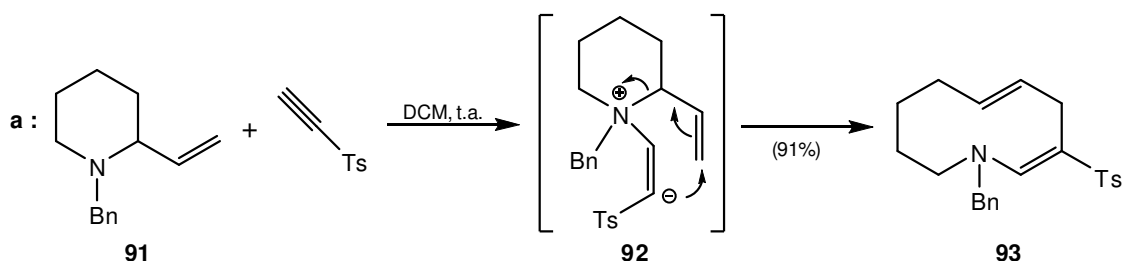


Esquema I.20 – Rearranjo de 3-aza-Cope catalisado por paládio (0).

O mecanismo desta catálise (**Esquema I.20**) envolve a protonação da enamina **86** seguida de inserção de Pd(0), levando à formação do complexo π **88a** e à enamina **88b**. O ataque nucleófilo da enamina ao complexo π , leva à formação de **89** que, por desprotonação, origina a imina **90**.

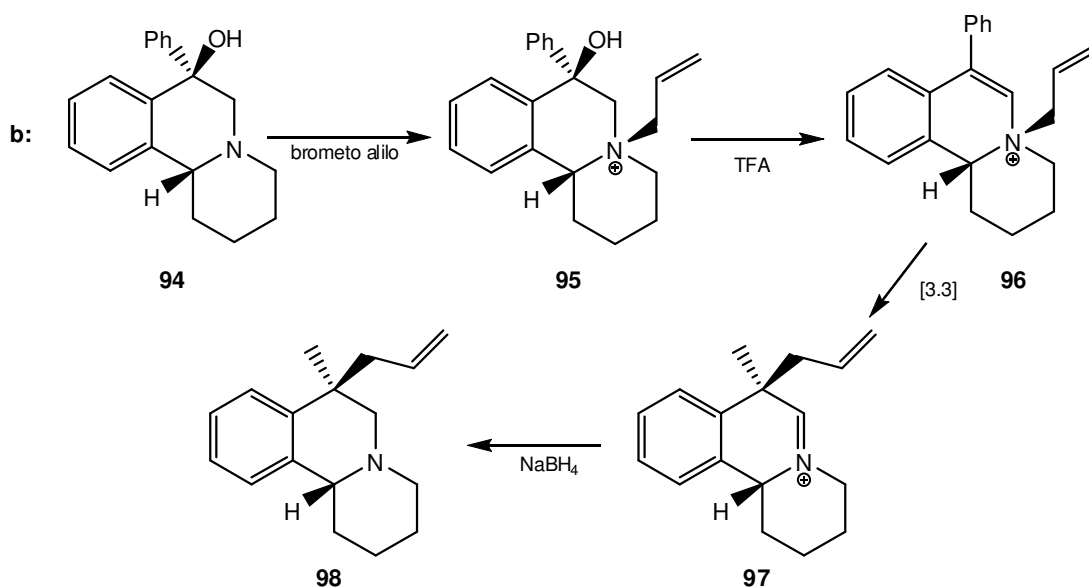
I.4.1.3. Por quaternização do átomo de azoto

Os rearranjos 3-aza-Cope também podem ser catalisados pela quaternização do átomo de azoto presente no sistema de rearranjo. Devido ao seu carácter nucleófilo, o azoto pode ser quaternizado na presença de electrófilos. Para tal são utilizados vários tipos de electrófilos, desde o simples protão (catálise ácida),^{56, 57} passando por reagentes metilantes (ex: MeOTs),⁵⁸ até quaternizações mais elaboradas como são os caso dos exemplos do **Esquema I.21**. Nestes casos, o termo “catálise” poderá ser mal empregue pois os electrófilos são consumidos durante a reacção, devendo por isso, serem considerados reagentes.



Esquema I.21 – Exemplos de rearranjos 3-aza-Cope catalisados por quaternização do átomo de azoto

(a) Rearranjo formal 3-aza-Cope (Ref. 59).

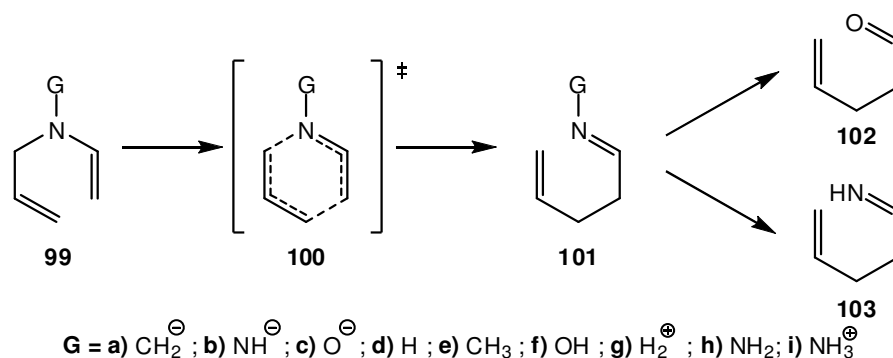


Esquema I.21 – Exemplos de rearranjos 3-aza-Cope catalisados por quaternização do átomo de azoto

(b) Ref. 60.

I.4.2. Estudos teóricos sobre rearranjos 3-aza-Cope

Os estudos teóricos sobre rearranjos [3,3]-sigmatrópicos foram, e continuam a ser, uma ferramenta poderosa para a caracterização do tipo de mecanismos que ocorrem durante este tipo de reacções e a previsão da reactividade de diversos substratos.^{61, 62} No que diz respeito aos rearranjos 3-aza-Cope,^{30, 63} um estudo teórico realizado por Gilbert *et al.*,⁶⁴ onde o autor prevê a energia de activação dos rearranjos de *N*-alil-*N*-vinilaminas com diferentes substituintes é um dos exemplos mais importantes a referir. Segundo Gilbert, o rearranjo 3-aza-Cope das *N*-alil-*N*-vinilaminas pode ser induzido pela introdução de um substituinte **G** apropriado no átomo de azoto (estrutura **99** no **Esquema I.22**), permitindo assim que a reacção ocorra a temperaturas mais moderadas. A importância sintética deste procedimento é grande pois esta estratégia permite que o substituinte utilizado, após o rearranjo, seja removido do átomo do azoto dando origem a grupos funcionais susceptíveis de serem modificados em próximos passos de síntese. Para tal, o produto de rearranjo **101** pode ser hidrolisado levando à formação do grupo carbonilo **102** ou à imina respectiva **103** por eliminação do substituinte.



Esquema I.22 – Sistema de rearranjo 3-aza-Cope utilizado por Gilbert.⁶⁴ Lista dos vários grupos substituintes.

Do estudo de Gilbert, é possível retirar a informação que a presença de grupos aniônicos (**a-c**) no sistema de rearranjo de 3-aza-Cope provoca uma diminuição da energia de activação em comparação com os substituintes neutros (**d-f**), e que grupos carregados positivamente (**g** e **i**) provocam um aumento da energia de activação (**Tabela I.1**).

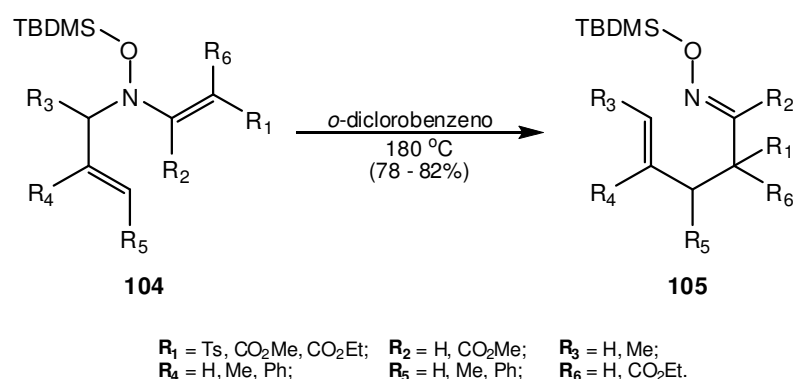
Tabela I.1 – Energias de activação calculadas por Gilbert⁶⁴ para os estados de transição de *N*-alil-*N*-vinilaminas substituídas com diferentes grupos.

Composto	Substituinte (G)	Energia de Activação (kcal mol ⁻¹ , 298 K)
99a	CH ₂ ⁻	25,49
99b	NH ⁻	25,75
99c	O ⁻	37,45
99d	H	38,98
99e	CH ₃	39,24
99f	OH	42,26
99g	H ₂ ⁺	42,54
99h	NH ₂	42,59
99i	NH ₃ ⁺	44,22

Estas conclusões foram obtidas pelo cálculo das energias de activação do estado de transição **100** para os diferentes substituintes. Para os cálculos das energias dos estados de transição foi assumida a conformação de cadeira para os diferentes compostos. A variação entre os valores calculados das energias de activação dos compostos neutros e dos compostos com grupos substituintes aniônicos poderá corresponder a um aumento de velocidade da reacção de rearranjo até um máximo de 10⁹ a 298 K.

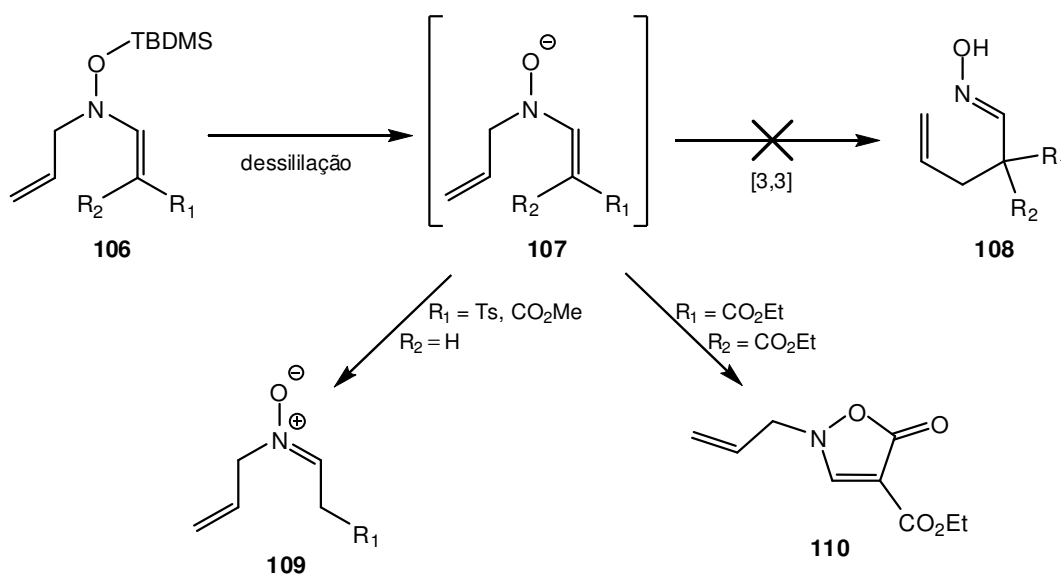
1.4.3. Influência de grupos substituintes carregados em sistemas 3-aza-Cope

Com o objectivo de comprovar experimentalmente os resultados teóricos obtidos por Gilbert⁶⁴ (**Tabela I.1**), Gomes⁶⁵ estudou o rearranjo de 3-aza-Cope catalisado por oxianião ligado ao átomo de azoto (rearranjo de 3-oxianião-3-aza-Cope). Os substratos escolhidos para se realizarem os estudos foram as *N*-alil-*N*-sililoxi-enaminas **104**, que ao sofrerem a dessililação são susceptíveis de rearranjo de 3-oxianião-3-aza-Cope. Foram realizados os rearranjos térmicos dos compostos sintetizados, sendo este o primeiro exemplo descrito na literatura de um rearranjo de 3-sililoxi-3-aza-Cope⁶⁶ (**Esquema I.23**).

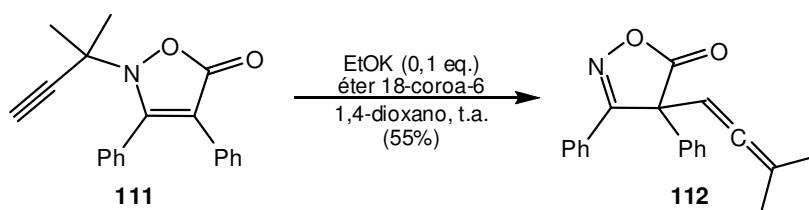


Esquema I.23 – Rearranjo de *N*-alil-*N*-sililoxi-enaminas.⁶⁶

Com o objectivo de verificar o aumento de velocidade da reacção de rearranjo, foram levados a cabo estudos de dessililação do átomo de oxigénio das enaminas **106**, que deste modo, conduziram à formação do sistema de rearranjo 3-oxianião-3-aza-Cope **107** (**Esquema I.24**). No entanto, todas as tentativas de remoção do grupo sililo com vários agentes de dessililação conduziram apenas à formação da nitrona correspondente **109**. Esta carece obviamente da presença do sistema [3,3]-sigmatrópico e não conduziu a rearranjo. A excepção foi a dessililação da enamina disubstituída ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$) que não deu origem à nitrona mas sim à formação da isoxazolona **110**, por ataque intramolecular do átomo de oxigénio a um dos grupos éster terminais.

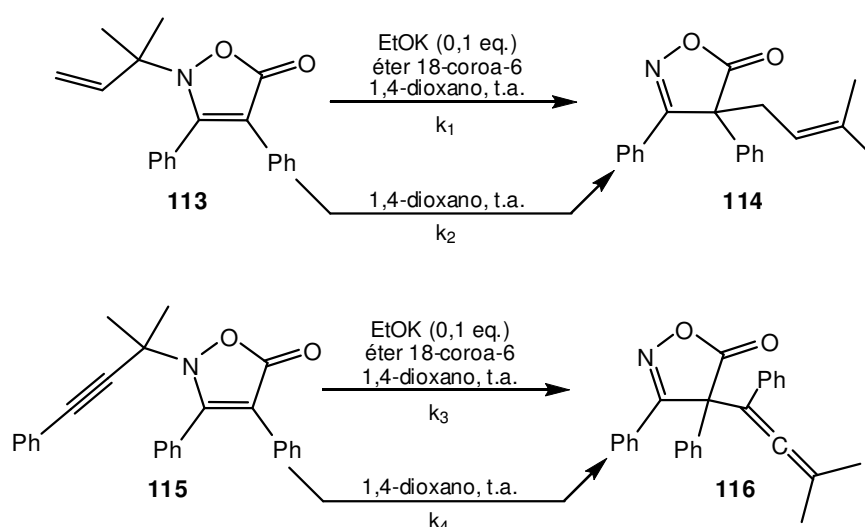
Esquema I.24 – Dessililação de *N*-alil-*N*-sililoxi-enaminas.⁶⁵

Uma vez que a isoxazolona **110** possui um sistema de rearranjo 3-oxi-3-aza-Cope que, por abertura de anel isoxazole, leva à formação do sistema de rearranjo 3-oxianião-3-aza-Cope, foram realizados estudos utilizando a isoxazolona **111**. Este composto quando tratado com 0,1 eq. de EtOK na presença de éter 18-coroa-6 em 1,4-dioxano rearranja levando à formação do aleno **112**, ao fim de cinco dias à temperatura ambiente (**Esquema I.25**). Na ausência de EtOK e durante o mesmo tempo de reacção, apenas se formou 10% de aleno.

Esquema I.25 – Rearranjo [3,3]-sigmatrópico catalisado por EtOK.⁶⁵

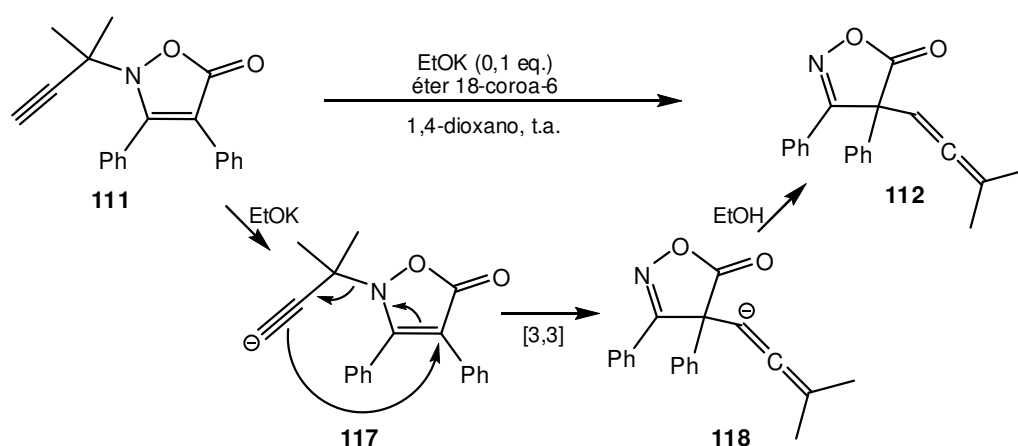
A início, foi proposto por Gomes⁶⁵ que o mecanismo deste rearranjo envolveria o ataque nucleófilo do etóxido no carbonilo da isoxazolona **111**, com uma consequente abertura do anel, criando assim o sistema 3-oxianião-3-aza-Cope que, após rearranjo e consequente fecho do anel, levaria à formação do aleno **112** com libertação de etóxido, fechando assim o ciclo catalítico. Posteriormente Glória verificou que o rearranjo não passa por um sistema de rearranjo 3-oxianião-3-aza-Cope, mas sim por um mecanismo envolvendo espécies desprotonadas, uma vez que se verificou que na ausência da ligação tripla não ocorre rearranjo. A isoxazolona **113** foi colocada nas mesmas condições de

catálise por EtOK e não se observou o aumento da velocidade de rearranjo quando comparada com uma reacção sem base ($k_1 = k_2$). Caso a reacção passasse por um sistema de rearranjo 3-oxianião-3-aza-Cope seria menos preponderante a presença de uma ligação dupla ou tripla no sistema de rearranjo. Assim sendo, e sabendo da importância da ligação tripla para a reacção catalisada por base, Glória sintetizou a isoxazolona **115** onde substituiu o protão terminal da ligação tripla por um grupo fenilo. Esta substituição tinha como objectivo provar que o mecanismo era dependente da presença do protão acetilénico. Fazendo novamente a comparação entre duas reacções de rearranjo, com e sem EtOK, foi possível constatar que as velocidades de conversão eram idênticas ($k_3 = k_4$) (**Esquema I.26**).



Esquema I.26 – Comparação entre as velocidades de reacção de reacções catalisadas por EtOK.⁶⁷

Como consequência deste trabalho Glória pode afirmar que o mecanismo de catálise básica deste tipo de rearranjos passa pela desprotonação da ligação tripla e não pela abertura de anel com a formação de um sistema 3-oxianião-3-aza-Cope (**Esquema I.27**).



Esquema I.27 – Mecanismo proposto por Glória para rearranjos 3-aza-Cope acelerados por catálise com EtOK de isoxazolonas.⁶⁷

Este trabalho propôs-se investigar novos sistemas de rearranjo 3-aza-Cope susceptíveis de rearranjo à temperatura ambiente. Revistos os conceitos e a literatura relevantes para a compreensão deste trabalho, passa-se na próxima parte deste documento à apresentação e discussão dos resultados obtidos.

II. Capítulo

Resultados e Discussão

Os resultados e discussão vão ser divididos em quatro partes, separando por capítulos cada um dos grupos de famílias de compostos. Assim sendo, o primeiro conjunto de compostos a ser discutido será o grupo de derivados de hidroxilaminas. Na segunda parte serão analisados compostos derivados de hidrazinas lineares e cíclicas (pirazolonas). A terceira parte terá como família alvo os derivados de anilina e, por último, será debatido o rearranjo de um derivado tiocarbamoilado de *N*-hidroxi-imidazole.

II.1. Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos *N*-oxi-3-aza-Cope

Neste primeiro capítulo, dividir-se-á a discussão em quatro partes. Esta divisão tem por base as alterações efectuadas nos substituintes do esqueleto do sistema de rearranjo, com o intuito de compreender o efeito destes na reactividade das moléculas obtidas. Na **Figura II.1** estão representados, com cores diferentes, os substituintes alterados e as suas posições nas moléculas.

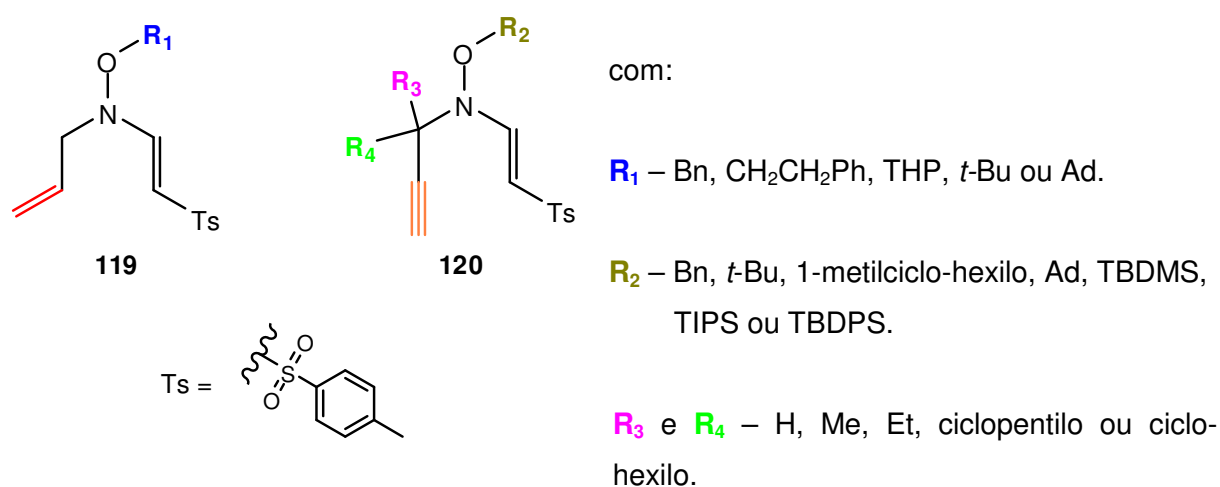
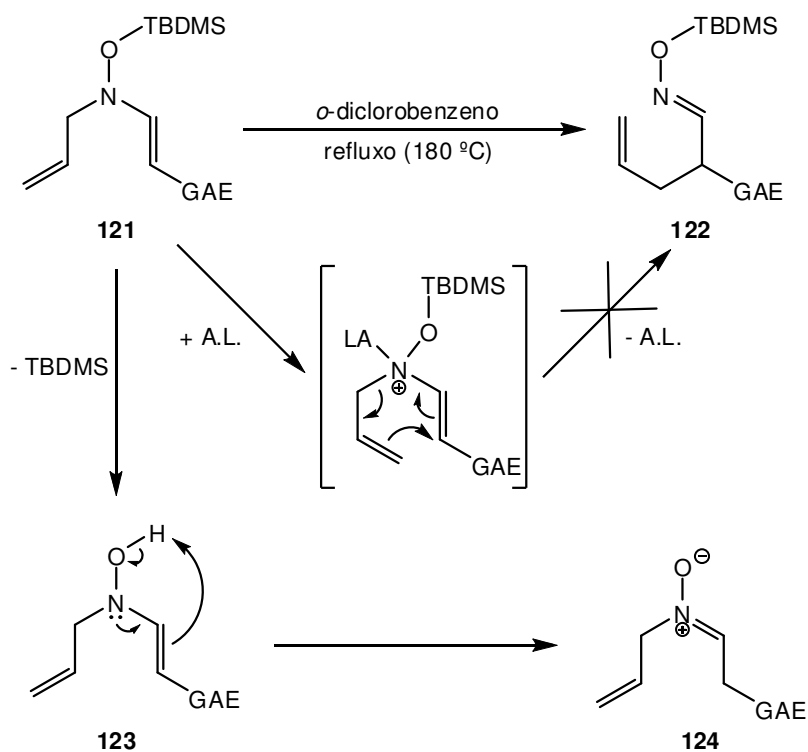


Figura II.1 – Alterações no esqueleto do sistema de rearranjo.

II.1.1. *N*-Alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e *N*-alil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas

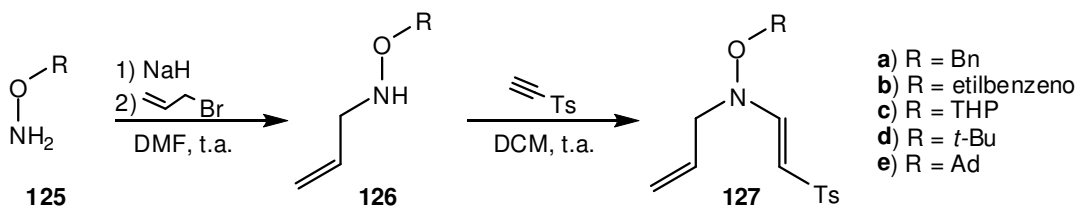
No seguimento do trabalho desenvolvido por Gomes,⁶⁵ com o objectivo de baixar a energia de activação das reacções de rearranjo descritas (de 180 °C até temperaturas próximas da ambiente) e, partindo de exemplos da literatura, onde se utilizaram ácidos de Lewis como catalisadores para promover o rearranjo em sistemas 3-aza-Cope,⁵¹ foram utilizados vários ácidos de Lewis na tentativa de obter resultados análogos. O facto de os compostos desenvolvidos por Gomes serem *N*-alil-*O*-silil-*N*-enaminas, impossibilitou tal abordagem devido ao facto do grupo sililoxilo ser muito lábil em condições ácidas, observando-se a hidrólise deste em detrimento da reacção de rearranjo desejada. Após a

hidrólise, foi verificada a formação das nitronas correspondentes por isomerização (**Esquema II.1**). Este tipo de isomerização foi observado por Gomes nas suas tentativas de promover rearranjos a baixas temperaturas, tentativas essas que consistiram na promoção da hidrólise do grupo TBDMS com ácidos fortes, com o objectivo de obter a formação de sistemas de rearranjo 3-oxianião-3-aza-Cope (ver capítulo **I.4.2**).



Esquema II.1 – Tratamento de *N*-alil-*O*-silil-*N*-enaminas com ácidos de Lewis.

Devido a este resultado, pensou-se em substituir-se o grupo sililoxilo por um outro grupo que não fosse susceptível à hidrólise. Para tal, optou-se por grupos alquila primários (benzilo e etilbenzeno), secundários (tetra-hidropirano) e terciários (*tert*-butilo e adamantilo). Neste sentido, pensou-se numa via sintética para a síntese das *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127**) necessárias para os estudos. No **Esquema II.2** está representada a estratégia de síntese adoptada.



Esquema II.2 – Estratégia de síntese de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

Para as *O*-alquil-hidroxilaminas comerciais, a estratégia consistiu na sua alquilação com brometo de alilo utilizando hidreto de sódio como base em DMF. A alquilação dupla das hidroxilaminas iniciais, devido ao facto de as hidroxilaminas secundárias serem mais nucleófilas que as primárias, torna os rendimentos da alquilação modestos (40% - 58%). As *O*-alquil-hidroxilaminas não comerciais (**125b** e **125e**) foram sintetizadas recorrendo a procedimentos descritos na literatura.^{68, 69} O segundo passo da estratégia de síntese consistiu em adições de Michael das diferentes *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilaminas a etnil *p*-tolilsulfona, isolando-se os produtos com as ligações enamina com isomeria *trans*. Foram obtidos rendimentos na ordem de 72% a 95%.

Na **Tabela II.1** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos das *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilaminas (**126**).

Pela análise dos dados espectroscópicos, é possível afirmar-se que os compostos **126 (a-e)** obtidos são os produtos da mono-alquilação das hidroxilaminas de partida. Nos espectros de ¹H-RMN são observados os sinais correspondentes aos prótons das ligações N-H em cada um dos compostos (**H4**). Estes sinais são corroborados pelas bandas características das vibrações de deformação axial das ligações N-H nos espectros de I.V. que aparecem entre os 3400 cm⁻¹ e os 3250 cm⁻¹. Uma outra informação a retirar dos espectros de ¹H-RMN são os sinais característicos do grupo alilo, onde o sinal do próton **H2** é, de todos, o mais sintomático, não só pelo seu desvio químico (próximo dos 6 ppm) mas principalmente, pela sua multiplicidade. O facto de ter como vizinhança dois prótons de um carbono sp³ (**H1**) e dois prótons de um carbono sp² (**H3**, com constantes de acoplamento *cis* e *trans*) torna este sinal um multipeto muito peculiar (**Figura II.2**). Pela razão entre o somatório da área dos prótons dos grupos *O*-alquilo e o somatório da área dos prótons alílicos pode-se, por si só, provar a monosubstituição das hidroxilaminas obtidas.

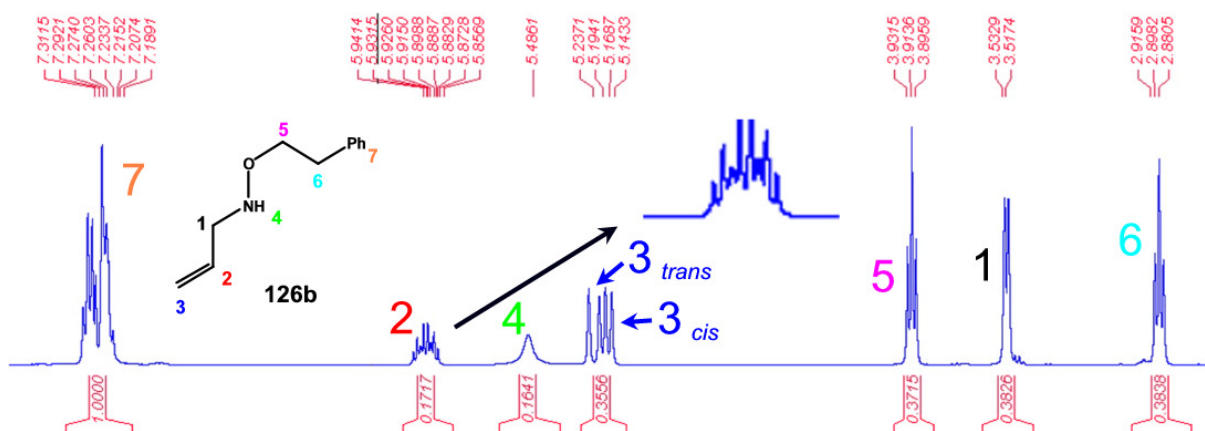
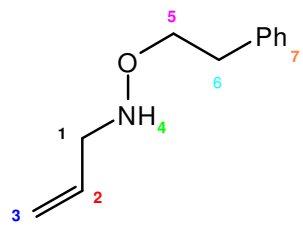
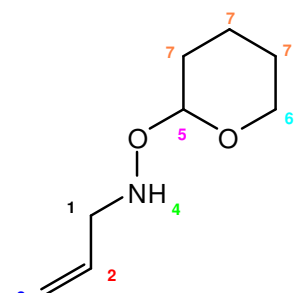
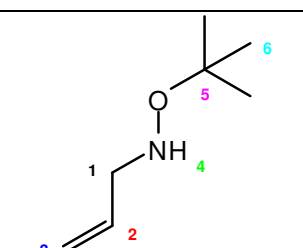
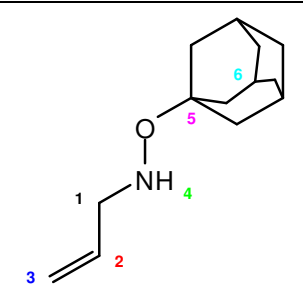


Figura II.2 – Espectro de ¹H-RMN de **126b** (exemplo). Na ampliação está representado o sinal característico do próton **H2** do grupo alilo.

Tabela II.1 – Dados físicos e espectroscópicos de *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilaminas.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>126b</p>	58%	Óleo incolor	7,31 – 7,19 (5H, m, H7) 5,96 – 5,86 (1H, m, H2) 5,49 (1H, sl, H4) 5,21 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H3 trans) 5,16 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H3 cis) 3,91 (2H, t, $J = 7,1$ Hz, H5) 3,52 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, H1) 2,90 (2H, t, $J = 7,1$ Hz, H6)	138,9 (C7) 134,2 (C2) 128,8 (C7) 128,2 (C7) 126,0 (C7) 117,7 (C3) 74,6 (C5) 54,9 (C1) 35,2 (C6)	3269 (N-H) 1603 (C=C)	-
 <p>126c</p>	48%	Óleo incolor	5,95 – 5,87 (1H, m, H2) 5,71 (1H, sl, H4) 5,22 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H3 trans) 5,14 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H3 cis) 4,57 (1H, s, H5) 3,91 (1H, sl, H6) 3,58 – 3,57 (2H + 1H, m, H1 + H6) 1,77 – 1,52 (6H, m, H7)	-	3264 (N-H)	-
 <p>126d</p>	40%	Óleo incolor	5,95 – 5,85 (1H, m, H2) 5,20 (1H, d, $J = 16,8$ Hz, H3 trans) 5,13 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H3 cis) 4,86 (1H, sl, H4) 3,46 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, H1) 1,17 (9H, s, H6)	-	3400 (N-H)	-
 <p>126e</p>	50%	Óleo amarelo	5,95 – 5,85 (1H + 1H, m + sl, H2 + H4) 5,21 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H3 trans) 5,15 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H3 cis) 3,48 (2H, d, $J = 6,4$ Hz, H1); 2,12 (3H, sl, H6) 1,76 (6H, sl, H6) 1,63 – 1,56 (6H, m, H6).	134,5 (C2) 119,4 (C3) 56,8 (C1) 76,8 (C5) 41,9 (C6) 37,5 (C6) 31,5 (C6)	3255 (N-H)	208,170298 C ₁₃ H ₂₂ NO* requer 208,170140

* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($M^+ + 1$).

Focando a atenção nos produtos da adição de Michael das *N*-alil-*O*-alquil-hidroilaminas à etinil *p*-tolilsulfona, a principal informação que se pode retirar dos dados físicos e espectroscópicos para a determinação das respectivas estruturas é obtida pela análise dos espectros de ^1H -RMN. Tendo por base o trabalho de Truce *et al.*⁷⁰ sobre o estudo da estereoquímica de adições de aminas a sulfonas acetilénicas é possível atribuir a estereoquímica da ligação dupla das enaminas pela constante de acoplamento entre os prótons α,β vinílicos. Segundo Truce, para ligações duplas *cis* a constante de acoplamento é tipicamente próxima dos 9 Hz e para ligações duplas *trans* é tipicamente próxima dos 14 Hz. No caso dos compostos sintetizados, o valor das constantes de acoplamento entre os prótons vinílicos é de 12,6 Hz. Este valor aproxima-se mais das constantes de acoplamento típicas de ligações duplas *trans*. Para reforçar esta conclusão, os valores dos desvios químicos dos prótons α,β vinílicos são muito próximos dos valores dos desvios químicos dos compostos sintetizados por Truce (**Figura II.3**).

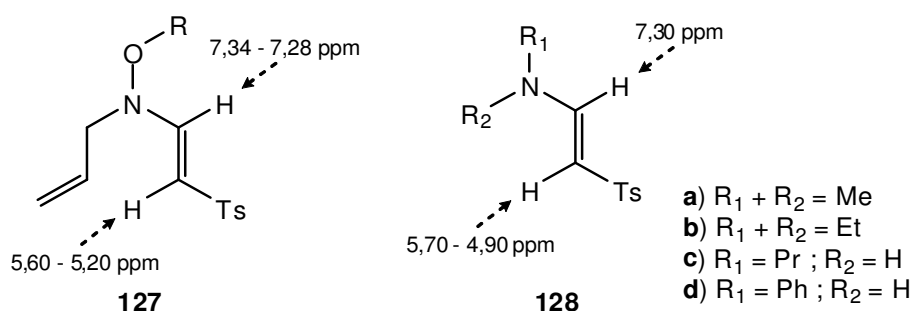
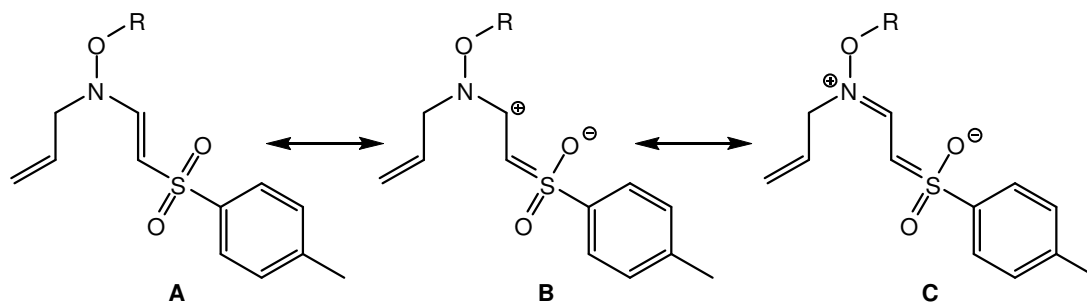


Figura II.3 – Desvios químicos de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127**) e de *N,N*-(di-alquil)-*N*-(2-tosilvinil)aminas⁷⁰ (**128**).

Ainda tendo em consideração os espectros de ^1H -RMN, podem observar-se dois pares de dupletos a campo baixo que correspondem aos quatro prótons aromáticos do grupo tosilo (dois prótons *orto* e dois prótons *meta*). Passando à análise dos espectros de I.V., podem-se observar três bandas importantes para a confirmação das estruturas, além do desaparecimento das bandas de N-H dos materiais de partida. As novas bandas resultam da adição da etinil *p*-tolilsulfona. Os sinais a 1615 cm^{-1} são consequência da frequência de absorção de ligações duplas conjugadas com um grupo electro-atractor.⁷¹ Por sua vez, os sinais a 1300 e 1140 cm^{-1} são consequência das deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo SO_2 presente no grupo tosilo.⁷¹ De salientar também o facto de, nos espectros de ^{13}C -RMN, os desvios químicos dos carbonos sp^2 da ligação vinílica apresentarem valores coerentes entre os vários compostos. O facto de o carbono **C4** apresentar um desvio químico mais desblindado ($150,1 - 146,4\text{ ppm}$) que o carbono **C5** ($103,1 - 100,0\text{ ppm}$) deve-se à polarização da ligação dupla pelo efeito do grupo electro-

atractor em posição β (em relação a **C4**). No **Esquema II.3** estão representadas três estruturas de ressonância dos compostos **127**. A forma de ressonância **B** mostra bem como o efeito electro-atractor do grupo tosilo se faz sentir na densidade de carga do carbono **C4**. As atribuições foram confirmadas por espectros bidimensionais de RMN de correlação entre carbono e protão a uma ligação (HMQC).



Esquema II.3 – Estruturas de ressonância de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

Na **Tabela II.2** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos das *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127**).

Tabela II.2 – Dados físicos e espectroscópicos de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

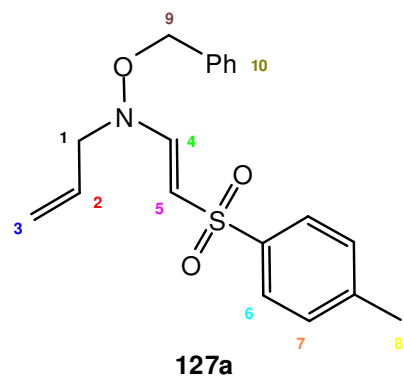
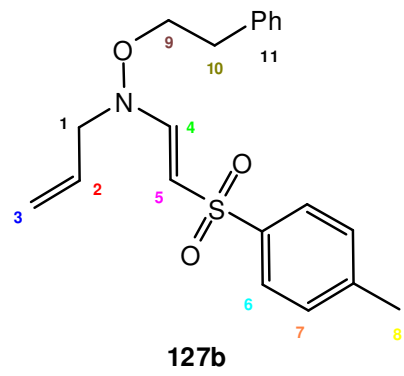
Estrutura	η (%)	Estado físico	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm^{-1})	EMAR ou Análise Elemental
 <p>127a</p>	95%	Sólido branco 60 °C – 62 °C	7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz, H6) 7,37 – 7,24 (7H + 1H, m, H4 + H7 + H10) 5,88 – 5,78 (1H, m, H2) 5,52 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 5,30 – 5,26 (2H, m, H3) 4,75 (2H, s, H9) 3,82 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, H1) 2,40 (3H, s, H8)	146,4 (C4) 142,3 (Ar- C) 140,1 (Ar- C) 134,4 (C10) 130,9 (C2) 129,0 (C7) 128,7 (C10) 128,3 (C10) 128,0 (C10) 126,1 (C6) 119,7 (C3) 100,0 (C5) 74,9 (C9) 57,1 (C1) 21,0 (C8).	1615 (N-C=C) 1284 (SO_2) 1137 (SO_2)	Análise elemental calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34 Determinada C, 66.77; H, 6.43; N, 4.05; S, 9.41
 <p>127b</p>	83%	Sólido amarelado 43 °C – 45 °C	7,67 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,28 – 7,14 (7H + 1H, m, H4 + H7 + H11) 5,85 – 5,75 (1H, m, H2) 5,27 – 5,20 (2H + 1H, m, H3 + H5) 3,99 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, H9) 3,83 (2H, d, $J = 6,3$ Hz, H1) 2,84 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, H10) 2,41 (3H, s, H8)	146,4 (C4) 142,7 (Ar- C) 140,6 (Ar- C) 137,7 (C11) 131,3 (C2) 129,4 (C7) 128,8 (C11) 128,4 (C11) 126,5 (C6) 120,0 (C3) 100,3 (C5) 73,6 (C9) 57,1 (C1) 34,5 (C10) 21,4 (C8)	1615 (N-C=C) 1298 (SO_2) 1138 (SO_2)	357,138502 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ requer 357,139866

Tabela II.2 (continuação)

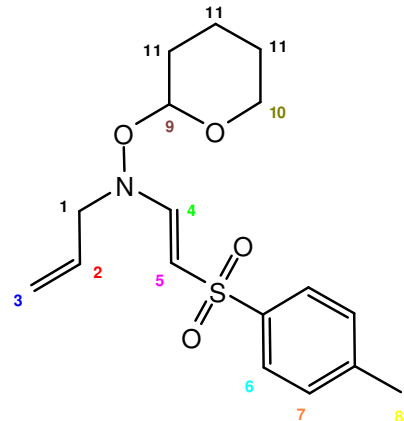
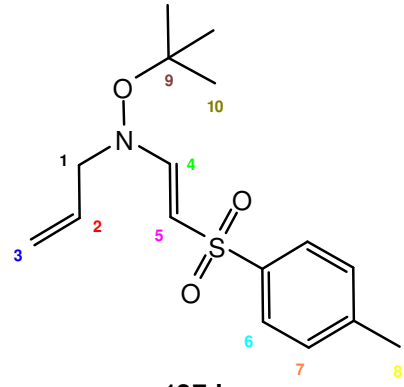
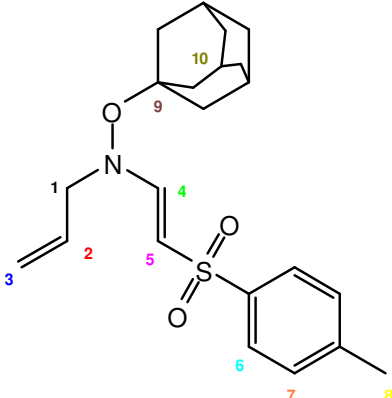
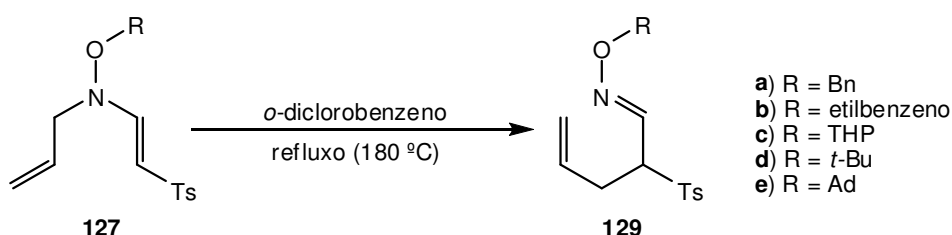
Estrutura	η (%)	Estado físico	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR ou Análise Elementar
 <p>127c</p>	86%	Sólido branco 75 °C – 77 °C	7,73 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,93 – 5,83 (1H, m, H2) 5,47 (1H, d, $J = 12,5$ Hz, H5) 5,28 (1H, dd, $J = 17,2$ Hz + $J = 1,0$ Hz, H3 <i>trans</i>) 5,27 (1H, dd, $J = 10,2$ Hz + $J = 1,0$ Hz, H3 <i>cis</i>) 4,89 (1H, t, $J = 3,2$ Hz, H9) 4,04 (1H, dd, $J = 15,4$ Hz + $J = 6,6$ Hz, H1) 3,99 (1H, dd, $J = 15,4$ Hz + $J = 5,7$ Hz, H1) 3,92 – 3,86 (1H, m, H10) 3,59 – 3,57 (1H, m, H10) 2,41 (3H, s, H8) 1,72 – 1,55 (6H, m, H11)	147,0 (C4) 142,3 (Ar- C) 140,2 (Ar- C) 131,1 (C2) 129,0 (C7) 126,1 (C6) 119,2 (C3) 101,7 (C5) 99,8 (C9) 62,6 (C10) 58,5 (C1) 28,1 (C11) 24,4 (C11) 21,0 (C8) 18,7 (C11).	1615 (N-C=C) 1285 (SO_2) 1138 (SO_2)	337,13425 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ requer 337,13478
 <p>127d</p>	75%	Sólido branco 94 °C – 96 °C	7,69 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,24 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 5,84 – 5,76 (1H, m, H2) 5,55 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 5,25 – 5,21 (2H, m, H3) 3,85 (2H, d, $J = 6,3$ Hz, H1) 2,37 (3H, s, H8) 1,19 (9H, s, H10)	150,0 (C4) 142,3 (Ar- C) 140,1 (Ar- C) 130,9 (C2) 129,0 (C7) 126,1 (C6) 119,3 (C3) 103,1 (C5) 81,7 (C9) 59,8 (C1) 26,6 (C10) 21,0 (C8)	1614 (N-C=C) 1298 (SO_2) 1139 (SO_2)	Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53; S, 10.36. Determinada: C, 62.25; H, 7.68; N, 4.43; S, 10.28.

Tabela II.2 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)	Análise Elementar
 127e	16 h 72%	Óleo Incolor	7,70 (2H, d, <i>J</i> = 7,9 Hz, H6) 7,34 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz, H4) 7,25 (2H, d, <i>J</i> = 7,9 Hz, H7) 5,89 – 5,79 (1H, m, H2) 5,60 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz, H5) 5,26 – 5,22 (2H, m, H3) 3,85 (2H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz, H1) 2,39 (3H, s, H8) 2,13 (3H, s, H10) 1,76 (6H, s, H10) 1,63 – 1,54 (6H, m, H10)	150,1 (C4) 142,3 (Ar- C) 140,2 (Ar- C) 131,0 (C2) 129,0 (C7) 126,1 (C6) 119,3 (C3) 102,5 (C5) 81,1 (C9) 60,3 (C1) 40,7 (C10) 35,5 (C10) 30,0 (C10) 21,0 (C8)	1615 (N-C=C) 1299 (SO ₂) 1138 (SO ₂)	Análise elementar calculada para C₂₂H₂₉NO₃S C, 68.18; H, 7.54; N, 3.61; S, 8.27. Determinada C, 68.65; H, 7.71; N, 3.38; S, 7.74.

Uma vez sintetizadas as *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas, iniciaram-se as experiências para promover os rearranjos 3-aza-cope desejados a temperaturas próximas da temperatura ambiente.

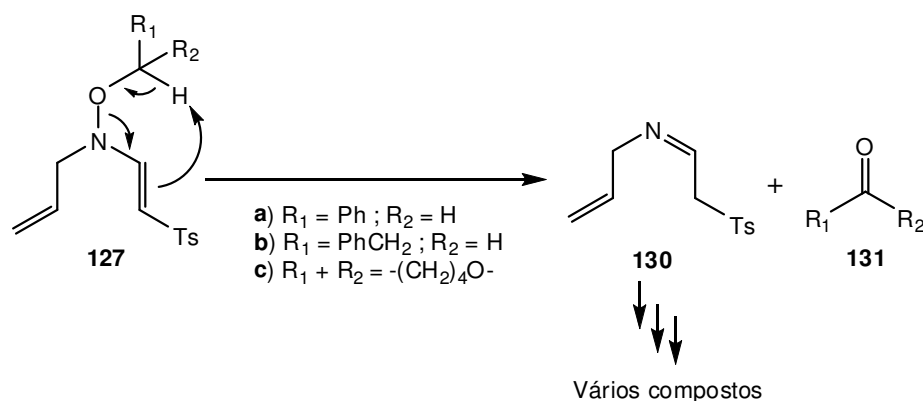
No início, e com o objectivo de obter os produtos de rearranjo de todos os compostos em estudo para posterior comparação com os possíveis produtos de reacções catalisadas (dos dados físicos, espectroscópicos e, principalmente, para servirem de padrão nas cromatografias de camada fina), foi seguido o procedimento de aquecimento utilizado por Gomes⁶⁵ e Glória⁶⁷ na obtenção dos produtos de rearranjo (**Esquema II.4**).



Esquema II.4 – Aquecimento de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127a-e**) para a obtenção das óximas correspondentes.

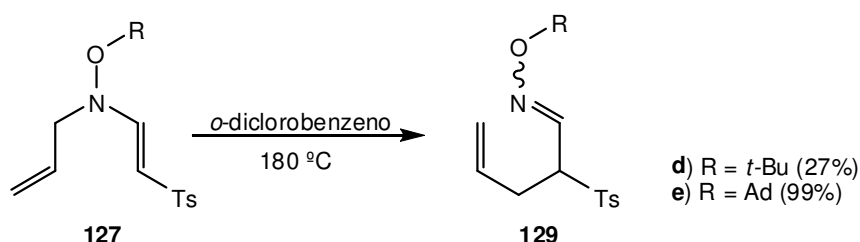
Ao contrário do que era expectável, não se obtiveram as óximas desejadas para todos os substratos. Em alguns casos (**127a**, **127b** e **127c**), obtiveram-se misturas reaccionais muito complexas. De entre os vários compostos obtidos para cada uma das reacções (informação obtida por c.c.f.) foi possível identificar os aldeídos (ou lactonas) correspondentes aos grupos protectores (ver **Esquema II.5**). Os resultados destas reacções mostraram a importância do tipo de grupo protector a utilizar neste tipo de transformações. Assim sendo, ficou provado que é de vital importância a utilização de grupos alquilo terciários na molécula para que a reacção de rearranjo 3-aza-Cope seja a favorecida. No caso de grupos alquilo que possuam protões α ao oxigénio da hidroxilamina, a reacção que ocorre é a abstracção do protão em causa e quebra da ligação N-O com a consequente formação do grupo carbonilo. O facto de se formar um carbonilo (estrutura termodinamicamente estável) é a força motriz para esta transformação ocorrer. O facto de a ligação N-O das hidroxilaminas ser uma ligação fraca também contribui para a sua quebra durante a reacção. No **Esquema II.5** está representado o mecanismo proposto para a formação dos aldeídos (no caso de grupos alquilo primários) e lactonas (no caso de grupos alquilo secundários) obtidos nas termólise dos compostos **127a**, **127b** e **127c**. Devido à complexidade das misturas reaccionais, não foi possível isolar e caracterizar **130** nem identificar nenhum produto derivado do mesmo. Os compostos **131** foram identificados por comparação com amostras autênticas por c.c.f. utilizando vários eluentes. De salientar também que estes compostos revelaram cores características quando revelados com DNP,

devido à hidrólise *in situ* da base de Schiff a compostos carbonílicos.



Esquema II.5 – Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos (**131a** e **131b**) e lactonas (**131c**) por aquecimento de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127a-c**).

Por sua vez, os substratos sem protões α ao oxigénio (**127d** e **127e**) rearranjam a 180 °C obtendo-se as respectivas óximas *E* e *Z* (**129d** e **129e**).



Esquema II.6 – Óximas obtidas por aquecimento de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

O facto de a reacção de eliminação de Hofmann não ser possível por não haver protões susceptíveis de serem abstraídos, torna possível a reacção 3-aza-Cope. É de salientar a diferença de rendimento entre os dois compostos, onde os éteres de óxima contendo o grupo adamantilo tem um rendimento quantitativo a contrastar com os éteres de óxima contendo o grupo *terc*-butilo com um rendimento aproximadamente de 25%. Esta diferença poderá dever-se à rigidez do grupo adamantilo no que se refere à geometria, o que torna qualquer tipo de reacção de eliminação muito difícil de ocorrer. Por sua vez, o grupo *terc*-butilo não tem este tipo de limitação geométrica, o que torna possível outro tipo de reacções que não só a de rearranjo 3-aza-Cope. Tal diminui o rendimento da reacção desejada. Fazendo a análise espectroscópica dos produtos obtidos, confirmam-se as estruturas dos dois isómeros correspondentes à isomeria *E* e *Z* da óxima formada. Primeiramente, observando os espectros de I.V. dos produtos, a principal informação que se retira é o facto de a banda correspondente à ligação da frequência de absorção de ligações

duplas conjugadas com um grupo electro-atractor a 1615 cm^{-1} desaparecer. Em seu lugar aparece uma outra banda com um valor ligeiramente superior ($\approx 1640\text{ cm}^{-1}$) e de intensidade mais fraca. Este sinal é atribuído à banda característica da absorção da ligação dupla C=N das óximas obtidas.⁷² Como era de esperar, as duas bandas características do grupo sulfonilo continuam a aparecer nas frequências esperadas. Mas é fazendo uma análise mais profunda aos espectros de ^1H -RMN que se podem identificar as duas espécies isoméricas. Para se tornar mais claro, é necessário relembrar um pouco sobre este tipo de isomeria geométrica. É sabido que as ligações sp^2 são susceptíveis de apresentar, caso os seus substituintes sejam diferentes, isomeria geométrica. Esta isomeria deve-se à impossibilidade da livre rotação dos substituintes devido à presença da ligação dupla. Assim sendo, tal faz com que estas possam existir na forma de dois isómeros geométricos **E** e **Z** dependendo se os grupos de maior prioridade, na sequência de Cahn Ingold-Prelog, estão em lados opostos do mesmo lado da ligação dupla, respectivamente (**Figura II.4**).⁷³

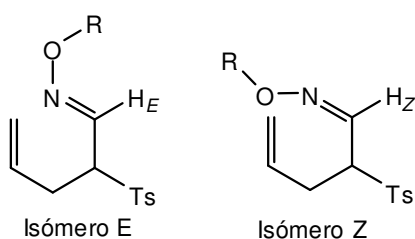


Figura II.4 – Isomeria *E* / *Z*.

Tendo por base a literatura^{71, 74}, os protões imino de óximas (**H_E** ou **H_Z**) têm desvios químicos distintos consoante a geometria da ligação dupla. Para protões imino de isómeros *E*, os desvios químicos são de aproximadamente de 7,25 ppm, enquanto para os isómeros *Z*, os protões imino apresentam desvios químicos de 6,65 ppm aproximadamente. Utilizando esta informação, foi possível identificar os dois isómeros presentes nos produtos obtidos. Assim, a determinação da percentagem relativa dos dois isómeros foi feita com base no desvio químico (identificação de cada isómero) e na integração dos sinais de ^1H -RMN dos protões **H_E** e **H_Z** (percentagem relativa de cada isómero). O rácio obtido entre os dois isómeros foi de 2:1 (*E/Z*) nos dois casos. A isomeria faz-se sentir nos desvios químicos em praticamente todos os protões que fazem parte dos produtos, não só nos protões imino dos dois isómeros. Dependendo da distância a que estão da ligação dupla, os protões das moléculas sentem ambientes químicos diferentes. O exemplo mais claro desta observação é a do protão do centro quiral que se forma na reacção. Tendo por base as óximas obtidas (**129d** e **129e**), pode afirmar-se que os desvios químicos dos protões quirais dos isómeros *E* são de 3,83 ppm, e que para os protões quirais dos isómeros *Z* são de 4,77 ppm.

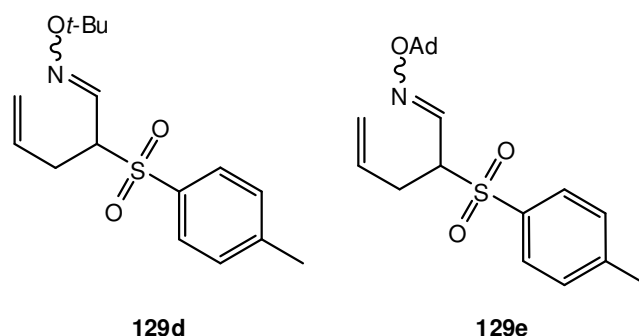


Figura II.5 – Óximas obtidas por aquecimento de *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**127d-e**).

A diferença de quase 1 ppm mostra a influência da proximidade dos prótons ao centro isomérico, quando comparada com a diferença entre o sinal dos prótons do grupo metilo da sulfona (2,42 para os isómeros *E* e 2,44 ppm para os isómeros *Z*).

Para os prótons da cadeia alifática mais afastados da ligação C=N, os desvios químicos vão sendo cada vez mais próximos entre os isómeros. De salientar porém os prótons do grupo metileno (**H3**). Pelo facto dos produtos de rearranjo apresentarem um centro quiral, não é possível realizar qualquer operação de simetria que torne os dois prótons quimicamente equivalentes. A todos os prótons com esta particularidade chamam-se *prótons diastereotópicos*. Esta designação tem por base o facto de se se alterar um dos dois prótons, a molécula resultante apresentar quatro diastereoisómeros. A consequência desta diferença de equivalência química entre os prótons faz com que estes tenham desvios químicos diferentes. Além disso, podem acoplar entre si, isto é, são magneticamente não equivalentes. O centro, neste caso o carbono, ao qual se ligam estes prótons denomina-se de *centro proquiral*.⁷³

Na **Tabela II.3** estão resumidos os valores de desvio químico em cada um dos isómeros dos dois compostos obtidos.

Tabela II.3 – Valores dos desvios químicos das óximas **129d** e **129e**.

Próton # (*)	Óxima 129d_E (ppm)	Óxima 129e_E (ppm)	Óxima 129d_Z (ppm)	Óxima 129e_Z (ppm)
1	7,19	7,21	6,56	6,56
2	3,84 – 3,78	3,84 – 3,79	4,80 – 4,74	4,82 – 4,77
3	3,01 – 2,86	2,93 – 2,87	3,01 – 2,86	3,01 – 2,95
	2,66 – 2,55	2,65 – 2,56	2,66 – 2,55	2,65 – 2,56
4	5,76 – 5,66	5,76 – 5,66	5,76 – 5,66	5,76 – 5,66

5	5,15 – 5,07	5,15 – 5,07	5,15 – 5,07	5,15 – 5,07
6	7,69	7,68	7,75	7,75
7	7,33 – 7,31	7,34 – 7,31	7,33 – 7,31	7,34 – 7,31
8	2,42	2,43	2,43	2,44
10	1,06	2,08 1,62 – 1,45	0,88	2,05 1,62 – 1,45

* – Consultar a **Tabela II.4** para o número dos prótons.

A **Figura II.6** é o espectro de ^1H -RMN obtido para os produtos **129_E** e **129_Z**. Nele, estão atribuídos todos os sinais aos prótons que os originam. Este espectro é demonstrativo da complexidade existente na atribuição de todos os sinais dos dois isômeros obtidos.

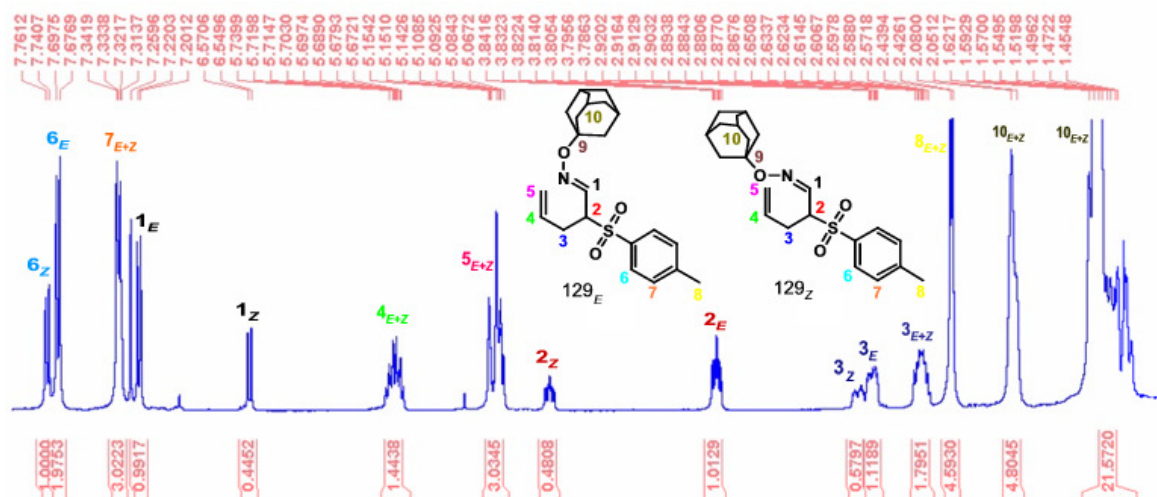


Figura II.6 – Espectro de ^1H -RMN de *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129_E**) e *O*-adamantilóxima de (1*Z*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129_Z**).

Também em ^{13}C -RMN é possível distinguir as duas espécies. A justificação para tal é idêntica à da espectroscopia de próton. A diferença de ambientes químicos devido à geometria da ligação dupla altera a frequência de precessão dos núcleos de carbono perto da ligação dupla $\text{C}=\text{N}$. Na literatura é possível encontrar vários exemplos de éteres de óxima com geometria *E* e o desvio químico do carbono imino destes é muito característico rondando 148 ppm, enquanto para o isômero *Z*, o desvio químico é mais baixo, rondando 145 ppm. Nos dois pares de produtos obtidos, os valores de desvio químico aparecem a campos mais baixos, rondando 141 ppm quer para os isômeros *E* quer para os isômeros *Z*. De qualquer forma, a maior blindagem dos sinais dos isômeros *Z* está de acordo com a literatura. De salientar ainda, e contrariamente ao que se observa no espectro de ^1H -RMN, o

facto do carbono **C2** aparecer a campo mais baixo nos isómeros *E* do que nos isómeros *Z*. Como era de esperar por se tratar de isómeros, as massas de alta resolução determinadas são idênticas e estão de acordo com os valores calculados para a composição elementar de cada um dos compostos.

Na **Tabela II.4** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos das *O*-alquilóximas de 2-tosilpenta-2,4-dienal obtidas.

Tabela II.4 – Produtos do aquecimento de (E)-N-alil-O-alkuil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

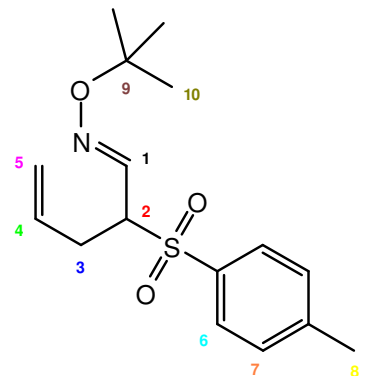
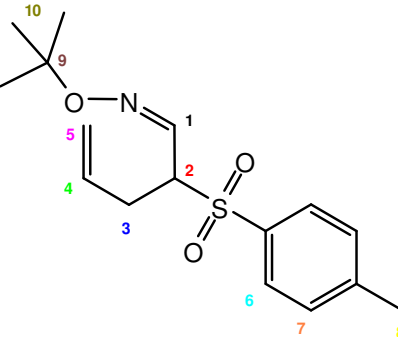
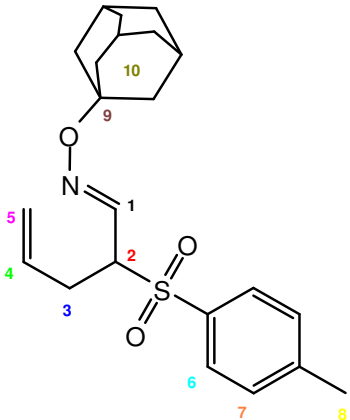
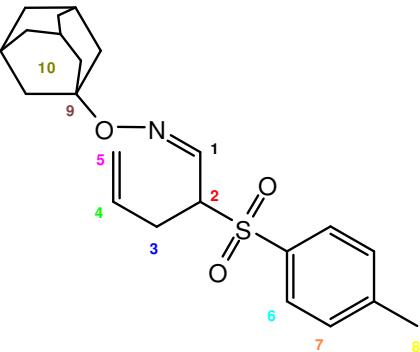
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 129d _E	18%	Óleo incolor	7,69 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,33 – 7,31 (2H, m, H7) 7,19 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, H1) 5,76 – 5,66 (1H, m, H4) 5,15 – 5,07 (2H, m, H5) 3,84 – 3,79 (1H, m, H2) 3,01 – 2,86 (1H, m, H3) 2,66 – 2,55 (1H, m, H3) 2,42 (3H, s, H8) 1,06 (9H, s, H10)	141,4 (C1) 137,0 (Ar- C) 135,0 (Ar- C) 132,4 (C4) 129,6 (C7) 129,1 (C6) 118,6 (C5) 77,6 (C9) 65,6 (C2) 29,8 (C3) 27,1 (C10) 21,6 (C8)	1644 (C=N-O) 1597 (C=C)	310,147555
 129d _Z	9%	Óleo incolor	7,75 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,33 – 7,31 (2H, m, H7) 6,56 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H1) 5,76 – 5,66 (1H, m, H4) 5,15 – 5,07 (2H, m, H5) 4,80 – 4,74 (1H, m, H2) 3,01 – 2,86 (1H, m, H3) 2,66 – 2,55 (1H, m, H3) 2,43 (3H, s, H8) 0,88 (9H, s, H10)	141,0 (C1) 137,0 (Ar- C) 135,1 (Ar- C) 132,1 (C4) 129,5 (C7) 128,9 (C6) 118,0 (C5) 77,4 (C9) 59,0 (C2) 29,7 (C3) 26,9 (C10) 21,6 (C8)	1319 (SO ₂) 1149 (SO ₂)	C ₁₆ H ₂₄ NO ₃ S requer 310,147691

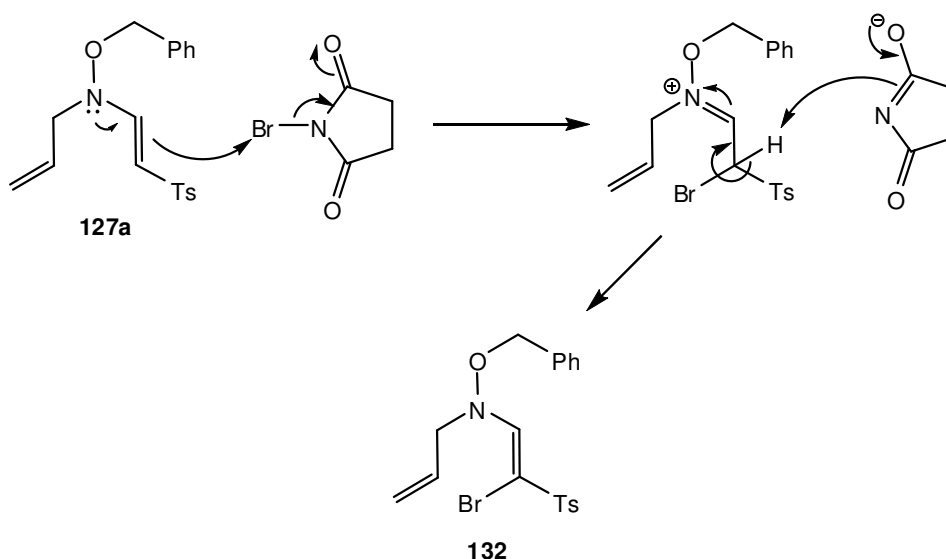
Tabela II.4 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR Determinado Calculado
 <p>129eE</p>	66%	Óleo incolor	7,68 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,34 – 7,31 (2H, m, H7) 7,21 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H1) 5,76 – 5,66 (1H, m, H4) 5,15 – 5,07 (2H, m, H5) 3,84 – 3,79 (1H, m, H2) 2,93 – 2,87 (1H, m, H3) 2,65 – 2,56 (1H, m, H3) 2,43 (3H, s, H8) 2,08 (3H, sl, H10) 1,62 – 1,45 (12H, m, H10)	141,2 (C1) 137,2 (Ar- C) 133,6 (Ar- C) 131,9 (C4) 129,2 (C7) 128,6 (C6) 118,1 (C5) 78,0 (C9) 65,1 (C2) 40,7 (H10) 35,7 (H10) 30,0 (H10) 29,3 (C3) 21,1 (C8)	1639 (C=N-O) 1597 (C=C)	387,186741 C ₂₂ H ₂₉ NO ₃ S requer 387,186816
 <p>129eZ</p>	33%	Óleo incolor	7,75 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,34 – 7,31 (2H, m, H7) 6,56 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H1) 5,76 – 5,66 (1H, m, H4) 5,15 – 5,07 (2H, m, H5) 4,82 – 4,77 (1H, m, H2) 3,01 – 2,95 (1H, m, H3) 2,65 – 2,56 (1H, m, H3) 2,44 (3H, s, H8) 2,05 (3H, sl, H10) 1,62 – 1,45 (12H, m, H10)	140,7 (C1) 137,2 (Ar- C) 134,8 (Ar- C) 131,6 (C4) 129,0 (C7) 128,5 (C6) 117,5 (C5) 77,7 (C9) 58,5 (C2) 40,4 (H10) 35,7 (H10) 29,9 (H10) 29,1 (C3) 21,1 (C8)	1318 (SO ₂) 1148 (SO ₂)	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃ S requer 387,186816

Apesar de se ter observado que, após aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) não se forma a óxima desejada, este foi o substrato utilizado para o conjunto de reacções onde, por catálise com vários ácidos de Lewis, se tentou reduzir a energia de activação da reacção de rearranjo 3-aza Cope. Para tal foram utilizados vários ácidos de Lewis (sais de amínio,⁷⁵ Eu(fod)₄, HoTf₃, CuCl (I), AgTf e NBS) e em diferentes quantidades estequiométricas (ver pag. 207 a pag. 210).

Ao contrário do que Gomes observou com as *N*-alil-*O*-siliil-*N*-enaminas, neste substrato não se observou qualquer tipo de hidrólise do grupo protector, pois trata-se de um grupo muito estável em condições ácidas. Em todos os catalisadores as reacções, ao fim de vários dias, (3 a 10 dias) apresentavam-se (por c.c.f.) demasiadamente complexas para que se justificasse a purificação dos produtos obtidos. Além do mais, em nenhuma destas reacções o material de partida tinha sido integralmente consumido, apresentando-se sempre com, pelo menos, 50% da concentração inicial (por c.c.f.).

De todos os diferentes ácidos de Lewis utilizados, só com a utilização de NBS é que se obteve um produto, apesar de não se tratar da óxima pretendida. O produto obtido na reacção foi o (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina (**132**). No **Esquema II.7** está representado o mecanismo proposto para a formação do produto obtido.



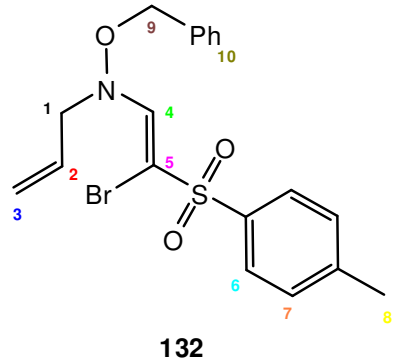
Esquema II.7 – Mecanismo proposto para a formação de (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina.

Esta reactividade pode ser explicada pelo facto de a NBS ter um centro electrófilo macio correspondente ao átomo de bromo da ligação N-Br. Devido a esse facto, o ataque do material de partida (que podia ser feito por dois centros nucleófilos, o azoto e o carbono) foi feito pelo centro mais macio da molécula. A deslocalização do par de electrões do átomo de

azoto da hidroxilamina para a ligação enamina aumenta a densidade electrónica, tornando o carbono o centro nucleófilo preferencial para o ataque ao NBS.

Na **Tabela II.5** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos da (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina (**132**).

Tabela II.5 – Produto da catálise de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com NBS.

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)
 132	36%	Óleo incolor	7,91 (1H, s, H4) 7,72 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz, H6) 7,36 (5H, sl, H10) 7,31 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz, H7) 5,92 – 5,84 (1H, m, H2) 5,31 – 5,27 (2H, m, H3) 4,84 (2H, s, H9) 3,98 (2H, d, <i>J</i> = 6,1 Hz, H1) 2,43 (3H, s, H8)	-	1620 (N-C=C)

Como conclusões dos estudos efectuados com as *N*-alil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e as *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas destacam-se:

- A utilização vários de ácidos de Lewis em *N*-alil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas não catalisa a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico. Devido às condições ácidas das reacções, estas provocam sim a desililação dos materiais de partida obtendo-se, após isomerização, as nitronas correspondentes.
- A utilização de grupos alquilo primários e secundários nas *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas origina, após termólise a 180 °C, misturas reaccionais complexas de onde se destacam a formação de cetonas (ou aldeídos) por abstracção de um protão α ao oxigénio, por quebra da ligação N-O e por formação do grupo carbonilo (**Esquema II.5**).
- A utilização de grupos alquilo terciários nas *N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas origina, após termólise a 180 °C, a formação das óximas correspondentes por rearranjo-[3,3]-sigmatrópico. São obtidos os dois isómeros *E* e *Z* num rácio de 2:1 (**Tabela II.4**).
- A utilização de vários ácidos de Lewis em presença de *N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com o objectivo de catalisar a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico mostrou-se infrutífera, não se obtendo os produtos desejados (**Tabela II.6**). No caso da utilização de NBS observou-se, após reacção com o material de partida, que deu origem à (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina como produto da reacção (**Esquema II.7**).

Tabela II.6 – Catalisadores utilizados nas reacções com *N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina e respectivas observações.

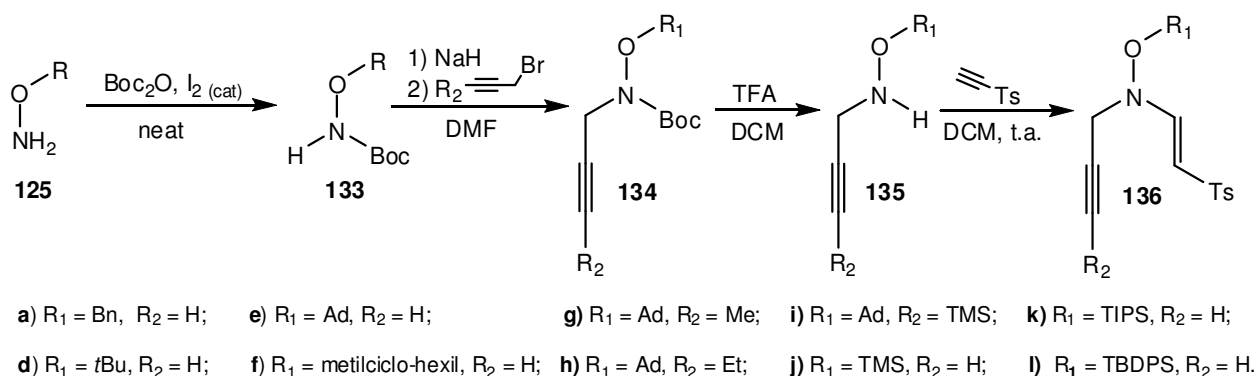
Catalisador	Observação
NBS	36% de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -alil- <i>O</i> -benzil- <i>N</i> -(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina.
[(<i>o,p</i>)-Br ₂ Ph] ₃ NSbCl ₆	> 50% material partida e várias manchas (por c.c.f.) ao fim de 3 dias.
(<i>p</i> -BrPh) ₃ NSbCl ₆	60% material partida e várias manchas (por c.c.f.) ao fim de 3 dias.
Eu(fod) ₃	> 75% material partida e < 20% produto (por c.c.f.) ao fim de 10 dias.

HoTf₃	> 85% material partida e < 15% produto (por c.c.f.) ao fim de 10 dias.
CuCl (I)	100% de material de partida ao fim de 10 dias.
AgTf	100% de material de partida ao fim de 10 dias.

II.1.2. *O*-Alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e *N*-propargil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas

Nesta parte tratar-se-á dos resultados obtidos tendo como materiais de partida derivados *N*-propargílicos de *O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e *O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (compostos com a estrutura **120** na **Figura II.1**). É importante referir também que, nesta parte, serão apenas referenciados os resultados obtidos a partir dos substratos derivados do brometo propargílico sem substituição no carbono sp^3 . Os restantes compostos com substituições no carbono sp^3 serão discutidos na terceira parte deste capítulo.

A via sintética seguida para a obtenção das *O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**136**) necessárias para os estudos está representada no **Esquema II.8**.



Esquema II.8 – Estratégia de síntese para obtenção de (*E*)-*O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e (*E*)-*N*-propargil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

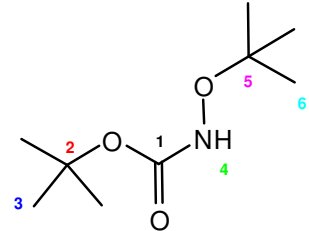
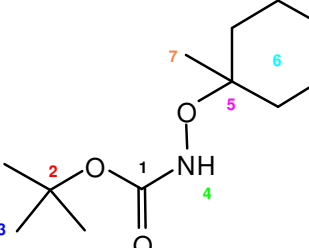
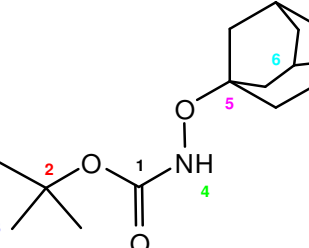
Ao contrário da estratégia para a alilação das hidroxilaminas, a estratégia de propargilação destas consistiu na protecção com o grupo BOC seguida de desprotecção após a reacção de propargilação. Isto deve-se ao facto de, na propargilação directa das hidroxilaminas com brometo de propargilo, se obterem rendimentos muito baixos. Estes são consequência, não só da dupla alquilação (como se observou na alilação) mas também do facto de a molécula de brometo de propargilo possuir dois centros electrófilos susceptíveis de serem atacados pela hidroxilamina. O facto de a ligação tripla poder ser atacada nucleofilicamente, obtendo-se o aleno correspondente por eliminação do brometo provoca uma redução no rendimento da reacção de propargilação pretendida. Para o evitar, provocou-se a formação de carga negativa no átomo de azoto de **133** (**Esquema II.8**) por utilização de base forte (NaH), tornando a hidroxilamina de partida num centro nucleófilo mais duro. Este irá reagir, preferencialmente, com o centro electrófilo mais duro do brometo

de propargilo, obtendo-se assim a alquilação desejada. O último passo desta sequência sintética é a adição de Michael das *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxisilaminas a alcinos activados, tais como, a etinil *p*-tolilsulfona. Para a *O*-alquil-hidroxisilamina não comercial (**125f**) foi necessário sintetizá-la recorrendo a adaptação de um procedimento descrito na literatura.⁶⁹

A protecção do azoto das *O*-alquil-hidroxisilaminas foi realizada com rendimentos aceitáveis (65% - 95%), utilizando BOC₂O como reagente e solvente e I₂ como iniciador da reacção.⁷⁶ Pela análise espectroscópica, é inequívoco a formação dos produtos desejados. Nos espectros de I.V., observam-se as bandas correspondentes às vibrações de deformação axial das ligações C=O a aproximadamente 1745 e 1700 cm⁻¹.⁷² Estas duas bandas explicam-se pela dualidade do carbonilo em causa por se tratar de uma carbamida. O facto de ter como vizinhos um oxigénio e um azoto faz com que se observe dois tipos de banda para a mesma ligação. Na banda a frequência mais alta, sente-se o maior contributo do átomo de oxigénio na ressonância com o carbonilo. Por seu lado, na banda com frequência mais baixa, sente-se o maior contributo do átomo de azoto na ressonância com o carbonilo. No espectro de ¹H-RMN observa-se o aparecimento do singlete a campo baixo (1,46 ppm) correspondente aos 9 prótons do grupo BOC, quando comparado com os espectros dos materiais de partida. De referir que os resultados da espectroscopia de alta resolução estão de acordo com os valores esperados para os compostos pretendidos. Na **Tabela II.7** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos dos produtos obtidos.

A propargilação foi efectuada utilizando uma suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%) e brometo de propargilo. Os rendimentos destas alquilações foram moderados a altos (70% - 95%). Em todos os substratos obtiveram-se os produtos propargilados e não se observou a formação de alenos. As únicas excepções foram as *O*-silyl-hidroxisilaminas, onde as propargilações foram feitas sem a prévia protecção do grupo amina. Nestes casos, os rendimentos foram baixos (≈20%) e observou-se a mono e di-alquilação das hidroxisilaminas e a formação de alenos. Fazendo a interpretação dos espectros obtidos na caracterização dos produtos obtidos observa-se que a ligação tripla do grupo propargilo se manteve intacta após as reacções provando que o ataque nucleófilo foi feito no carbono sp³. Nos espectros de ¹H-RMN e de ¹³C-RMN observam-se também os sinais característicos de ligação tripla. Nos espectros de I.V., observam-se as bandas correspondentes às vibrações de deformação axial de C≡C a 2121 cm⁻¹ e de C≡C-H terminal a aproximadamente 3270 cm⁻¹. Estes valores estão de acordo com a literatura.⁷¹

Tabela II.7 – Protecção de *O*-alquil-hidroilaminas com BOC₂O.

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR
 <p>133d</p>	80%	Sólido branco 62 °C – 63 °C	6,76 (1H, sl, H4) 1,46 (9H, s, H3) 1,23 (9H, s, H6)	157,0 (C1) 80,7 (C2) 80,3 (C5) 27,7 (C3) 25,7 (C6)	3305 (N-H) 1738 (C=O) 1704 (C=O)	190,144522 C ₉ H ₂₀ NO ₃ * requer 190,144319
 <p>133f</p>	65%	Sólido branco 49 °C – 50 °C	6,66 (1H, sl, H4) 1,77 – 1,71 (2H, m, H6) 1,65 – 1,57 (2H, m, H6) 1,47 (9H, s, H3) 1,43 – 1,25 (6H, m, H6) 1,18 (3H, s, H7)	157,0 (C1) 81,3 (C2) 80,6 (C5) 34,4 (C6) 27,7 (C3) 25,1 (C6) 23,4 (C7) 21,9 (C6).	3297 (N-H) 1738 (C=O) 1693 (C=O)	230,175546 C ₁₂ H ₂₄ NO ₃ * requer 230,175619
 <p>133e</p>	93%	Sólido branco 99 °C – 100 °C	6,71 (1H, sl, H4) 2,16 (3H, sl, H6) 1,78 (6H, sl, H6) 1,65 – 1,60 (6H, m, H6) 1,46 (9H, s, H3)	157,7 (C1) 81,1 (C2) 79,8 (C5) 40,2 (C6) 36,2 (C6) 30,5 (C6) 28,2 (C3)	3304 (N-H) 1754 (C=O) 1693 (C=O)	268,191244 C ₁₅ H ₂₆ NO ₃ * requer 268,191269

* – Fórmula molecular do composto mais um protão (M⁺ +1).

De referir que as bandas correspondentes ao grupo carbonilo do grupo protector também estão presentes no espectro. Voltando aos espectros de ressonância, é possível observar no espectro de protão o sinal do protão terminal da ligação tripla com um desvio químico característico (2,20 ppm) e, principalmente, com uma constante de acoplamento de 2,2 Hz. Esta constante de acoplamento também se observa nos protões metilénicos do grupo propargilo. O facto de terem uma hibridação sp e uma grande densidade de carga faz com que as ligações triplas tenham esta característica de apresentarem constantes de acoplamento a várias ligações de distância ($^4J_{HH}$). A mais fácil deslocalização da magnetização por este tipo de ligação torna os espectros destes compostos muito característicos. Como seria de esperar, esta característica também se faz sentir nos espectros de ^{13}C -RMN. Mas é em espectros 2D, nomeadamente nos espectros de HMQC e HMBC que mais se sente esta característica. As anormalmente grandes constantes de acoplamentos entre o protão acetilénico e o carbono sp terminal, ($^1J_{CH}$ de ppm – 250 ppm) e o protão acetilénico e o carbono sp substituído ($^2J_{CH}$ de 40 ppm – 60 ppm), provocam problemas de atribuição dos carbonos nestas espécies.⁷⁷ Isto deve-se ao facto de, apesar de os espectros de HMQC normalmente detectarem correlações a uma ligação, em circunstâncias excepcionais estas correlações podem estar omissas e aparecerem correlações a maiores distâncias. Esta situação acontece quando os valores de 1J são muito maiores que o normal e quando os valores de 2J são suficientemente grandes (> 50 Hz) para que possa aparecer um sinal de correlação “falso” entre o protão acetilénico e o carbono sp substituído.⁷⁷ Esta observação foi confirmada em todos os compostos sintetizados. Na **Figura II.7** pode-se observar um exemplo de um espectro de HMQC de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135e**) que serve como exemplo deste comportamento.

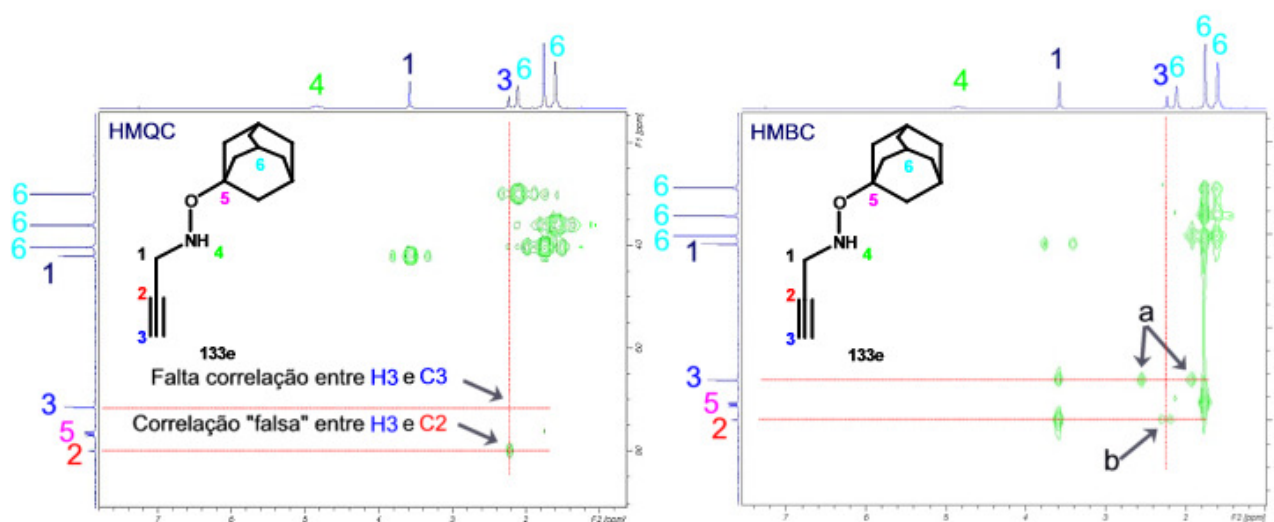
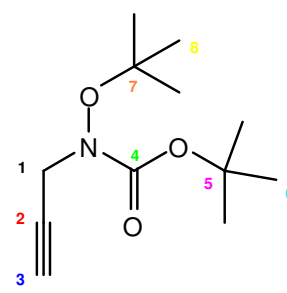
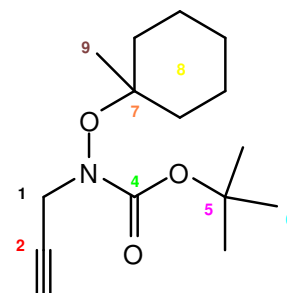
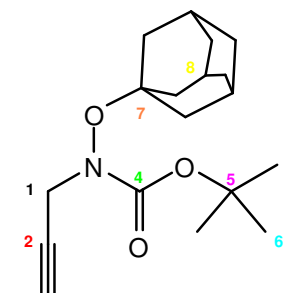


Figura II.7 – Espectros de HMQC e HMBC de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135e**).

Do lado esquerdo da figura está representado o espectro de HMBC do mesmo composto. Neste espectro podem observar-se os sinais simétricos assinalados com as setas **a** e **b**. Estes sinais são consequência do desacoplamento das constantes de acoplamento a ligações mais próximas (tipicamente 1J). Como se pode ver, os sinais assinalados por **a** são mais intensos que os sinais assinalados por **b**. Esta diferença na intensidade mostra que a constante de acoplamento entre **H3** e **C3** é maior que a constante de acoplamento entre **H3** e **C2**.

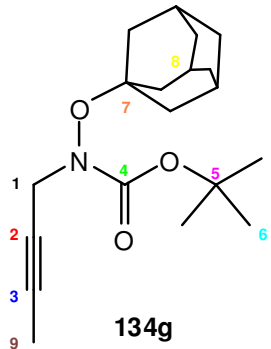
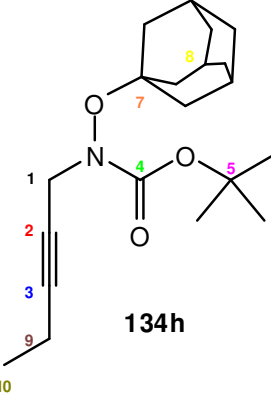
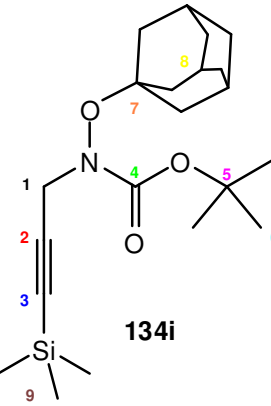
Na **Tabela II.8** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos dos produtos obtidos após a propargilação.

Tabela II.8 – Propargilação de *O*-alquil-(*terc*-butil)carbamatos com brometo de propargilo.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR ou m/z (IE)
 <p>134d</p>	83%	Óleo incolor	4,35 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 3,84 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 2,19 (1H, t, $J = 2,2$ Hz, H3) 1,47 (9H, s, H6) 1,23 (9H, s, H8)	158,4 (C4) 82,0 (C2) 81,6 (C5) 78,6 (C7) 71,7 (C3) 43,5 (C1) 28,0 (C6) 26,9 (C8)	3273 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1746 (C=O) 1710 (C=O)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 218 (2); 176 (6); 154 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$, 100); 137 (65); 107 (16).
 <p>134f</p>	95%	Óleo incolor	4,39 (1H, d, $J = 16,7$ Hz, H1) 3,87 (1H, d, $J = 16,7$ Hz, H1) 2,21 (1H, t, $J = 2,1$ Hz, H3) 1,68 (4H, sl, H8) 1,54 – 1,32 (6H, m, H8) 1,48 (9H, s, H6) 1,22 (3H, s, H9)	158,0 (C4) 83,0 (C2) 81,5 (C5) 78,2 (C7) 71,2 (C3) 43,1 (C1) 35,5 (C8) 35,2 (C8) 27,6 (C6) 25,2 (C8) 25,2 (C9) 22,6 (C8)	3271 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1746 (C=O) 1712 (C=O)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 267 (M^+ , 0,1); 171 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 5); 116 (12); 97 ($\text{C}_7\text{H}_{13}^+$, 90); 57 (C_4H_9^+ , 100).
 <p>134e</p>	95%	Óleo amarelado	4,38 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 3,82 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 2,21 (1H, t, $J = 2,2$ Hz, H3) 2,15 (3H, sl, H8) 1,87 – 1,77 (6H, m, H8) 1,63 – 1,56 (6H, m, H8) 1,49 (9H, s, H6)	158,4 (C4) 82,0 (C2) 80,8 (C5) 78,7 (C7) 71,7 (C3) 42,8 (C1) 40,9 (C8) 36,2 (C8) 30,2 (C8) 28,2 (C6)	3269 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1747 (C=O) 1711 (C=O)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 93 (13); 79 (12); 57 (C_4H_9^+ , 21).

* – Fórmula molecular do composto mais um protão ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.8 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR
 <p>134g</p>	95%	Óleo incolor	4,30 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H1) 3,69 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H1) 2,10 (3H, s, H8) 1,82 – 1,72 (6H + 3H, m, H8 + H9) 1,58 – 1,51 (6H, m, H8) 1,43 (9H, s, H6)	158,1 (C4) 81,0 (C5) 80,0 (C2) 78,6 (C7) 73,4 (C3) 43,6 (C1) 40,3 (C8) 35,7 (C8) 30,1 (C8) 27,6 (C6) 3,1 (C9)	1747 (C=O) 1713 (C=O)	320,223259 C ₁₉ H ₃₀ NO ₃ * requer 320,222569
 <p>134h</p>	67%	Óleo incolor	4,37 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 3,81 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H1) 2,21 – 2,16 (3H + 2H, m, H8 + H9) 1,89 – 1,79 (6H, m, H8) 1,65 – 1,58 (6H, m, H8) 1,52 (9H, s, H6) 1,11 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, H10)	158,1 (C4) 84,6 (C2) 81,1 (C5) 80,1 (C7) 73,7 (C3) 43,8 (C1) 40,4 (C8) 35,8 (C8) 30,1 (C8) 27,7 (C6) 13,3 (C10) 12,0 (C9)	1746 (C=O) 1713 (C=O)	334,237899 C ₂₀ H ₃₂ NO ₃ * requer 334,238219
 <p>134i</p>	76%	Óleo amarelado	4,30 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H1) 3,86 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H1) 2,12 (3H, sl, H8) 1,85 – 1,75 (6H, m, H8) 1,61 – 1,54 (6H, m, H8) 1,46 (9H, s, H6) 0,10 (9H, s, H9)	157,7 (C4) 100,4 (C3) 87,5 (C2) 81,1 (C5) 80,2 (C7) 44,4 (C1) 40,3 (C8) 35,7 (C8) 30,1 (C8) 27,6 (C6) -0,10 (C9)	2179 (C≡C) 1747 (C=O) 1713 (C=O)	378,245809 C ₂₁ H ₃₆ NO ₃ Si* requer 378,246447

O grupo protector (BOC) foi removido utilizando quatro equivalentes de ácido trifluoroacético em DCM. Esta hidrólise ácida foi conseguida com rendimentos moderados (44% - 77%). O facto de as *N*-propargil-*O*-silil-hidroxisilaminas terem sido sintetizadas directamente, sem se utilizar a protecção/desprotecção da hidroxisilamina, deveu-se à labilidade do grupo sililoxilo em condições ácidas.

Fazendo a análise dos produtos obtidos, é facilmente observável que o grupo protector foi hidrolisado em todos os substratos. Nos espectros de I.V., as bandas correspondentes ao grupo carbonilo desapareceram, observando-se apenas as bandas correspondentes ao grupo propargilo. Estes resultados são confirmados pela informação obtida pela ressonância magnética nuclear de protão e de carbono. O desaparecimento do singlete correspondente aos protões do grupo *terc*-butil do BOC no espectro de ^1H -RMN e o desaparecimento dos sinais dos carbonos do grupo BOC nos espectros de ^{13}C -RMN, por si só, evidenciam a hidrólise. Por último, a espectroscopia de massa de alta resolução comprova (nos casos em que foi possível obter os iões moleculares) a perda da unidade BOC dos produtos e a confirmação das fórmulas moleculares atribuídas.

Na **Tabela II.9** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos dos produtos obtidos após a remoção do grupo BOC.

Uma vez obtidas as *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxisilaminas e as *N*-propargil-*O*-silil-hidroxisilaminas, estas foram utilizadas para as adições de Michael à etinil *p*-tolilsulfona. Para tal foi utilizado o mesmo procedimento aquando das adições de Michael das *N*-alil-*O*-alquil-hidroxisilaminas à etinil *p*-tolilsulfona. Assim sendo, as reacções foram realizadas utilizando DCM como solvente e à temperatura ambiente. Durante as reacções obtiveram-se (dependente dos tempos de reacção) dois produtos. O produto da adição de Michael do nucleófilo ao electrófilo de Michael (isómero *trans*) e o produto do rearranjo [3,3]-sigmatrópico do produto da adição de Michael (isómero *cis*). Estas observações são interessantes pois mostram que, como desejado, os rearranjos destes substratos ocorrem à temperatura ambiente. Na tentativa de explicar a reactividade observada foram realizadas as mesmas reacções nas mesmas condições mas em tubo de ^1H -RMN. Estas reacções puderam, assim, ser monitorizadas por ^1H -RMN, podendo obter-se informação *in-situ* sobre as espécies formadas no decorrer das reacções.

A diferença de reactividade pode racionalizar-se se invocarmos a isomeria *cis* / *trans* da ligação enamina do produto formado. Sabe-se que em adições de Michael, o produto cinético resultante do ataque nucleófilo a uma ligação tripla é o isómero *cis* da olefina formada devido ao estereocontrolo antiperiplanar inerente à reacção.⁷⁸

Tabela II.9 – Dados espectroscópicos das *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxiilaminas obtidas por hidrólise do grupo BOC.

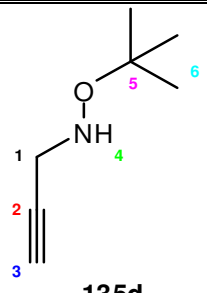
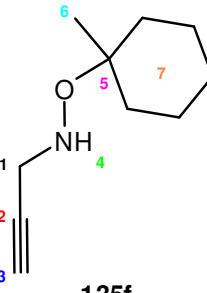
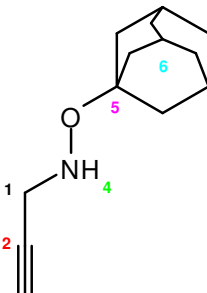
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 135d	54%	Óleo incolor	4,94 (1H, sl, H4) 3,58 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, H1) 2,22 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, H3) 1,17 (9H, s, H6)	79,7 (C2) 77,1 (C5) 71,3 (C3) 41,8 (C1) 26,1 (C6)	3310 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$)	-
 135f	67%	Óleo incolor	4,79 (1H, sl, H4) 3,61 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, H1) 2,23 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, H3) 1,73 – 1,68 (2H, m, H7) 1,58 – 1,51 (2H, m, H7) 1,42 – 1,28 (6H, m, H7) 1,15 (3H, s, H6)	80,2 (C2) 78,5 (C5) 71,8 (C3) 42,2 (C1) 35,4 (C7) 25,8 (C7) 24,3 (C6) 22,6 (C7)	3309 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	167,131512 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ requer 167,131014
 135e	77%	Sólido branco 50 °C – 51 °C	4,96 (1H, sl, H4) 3,60 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, H1) 2,24 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, H3) 2,12 (3H, sl, H6) 1,76 (6H, sl, H6) 1,64 – 1,57 (6H, m, H6)	80,1 (C2) 76,7 (C5) 71,8 (C3) 42,4 (C1) 40,7 (C6) 36,4 (C6) 30,4 (C6)	3309 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	206,154874 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}^*$ requer 206,154489

Tabela II.9 (continuação)

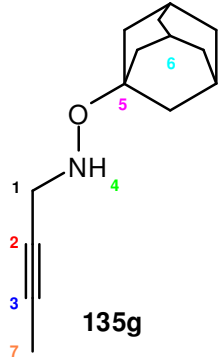
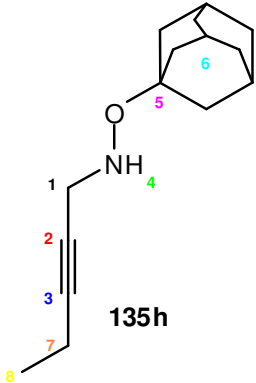
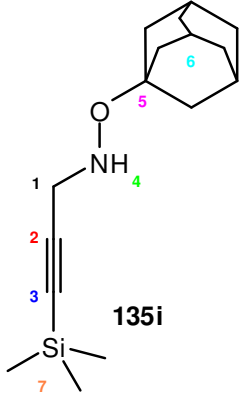
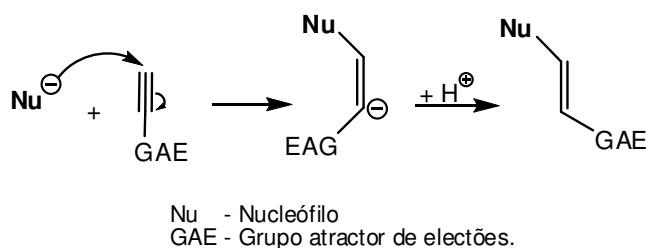
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>135g</p>	65%	Sólido branco 46 °C – 47 °C	4,75 (1H, sl, H4) 3,50 (2H, q, $J = 2,2$ Hz, H1) 2,08 (3H, sl, H6) 1,77 (3H, t, $J = 2,2$ Hz, H7) 1,72 (6H, s, H6) 1,60 – 1,53 (6H, m, H6)	79,6 (C2) 76,3 (C5) 74,8 (C3) 42,9 (C1) 40,7 (C6) 36,4 (C6) 30,4 (C6) 3,5 (C7)	3257 (N-H) 2232 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	219,162314 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ requer 219,163079
 <p>135h</p>	55%	Óleo amarelado	4,99 (1H, sl, H4) 3,76 (2H, t, $J = 2,1$ Hz, H1) 2,41 – 2,35 (2H, dt, $J = 7,4$ Hz + $2,1$ Hz, H7) 2,31 (3H, sl, H6) 1,95 (6H, sl, H6) 1,83 – 1,76 (6H, m, H6) 1,31 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, H8)	85,2 (C2) 75,9 (C5) 74,4 (C3) 42,5 (C1) 40,3 (C6) 36,0 (C6) 30,0 (C6) 13,3 (C8) 12,0 (C7)	3258 (N-H) 2232 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	233,177201 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ requer 233,177964
 <p>135i</p>	65%	Sólido branco 69 °C – 72 °C	4,93 (1H, sl, H4) 3,62 (2H, s, H1) 2,12 (3H, sl, H6) 1,76 (6H, s, H6) 1,64 – 1,57 (6H, m, H6) 0,15 (9H, s, H7)	101,9 (C3) 88,6 (C2) 76,5 (C5) 43,6 (C1) 40,9 (C6) 36,5 (C6) 30,5 (C6) -0,10 (C7)	3254 (N-H) 2184 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	277,187143 $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ requer 277,186193

Tabela II.9 (continuação)

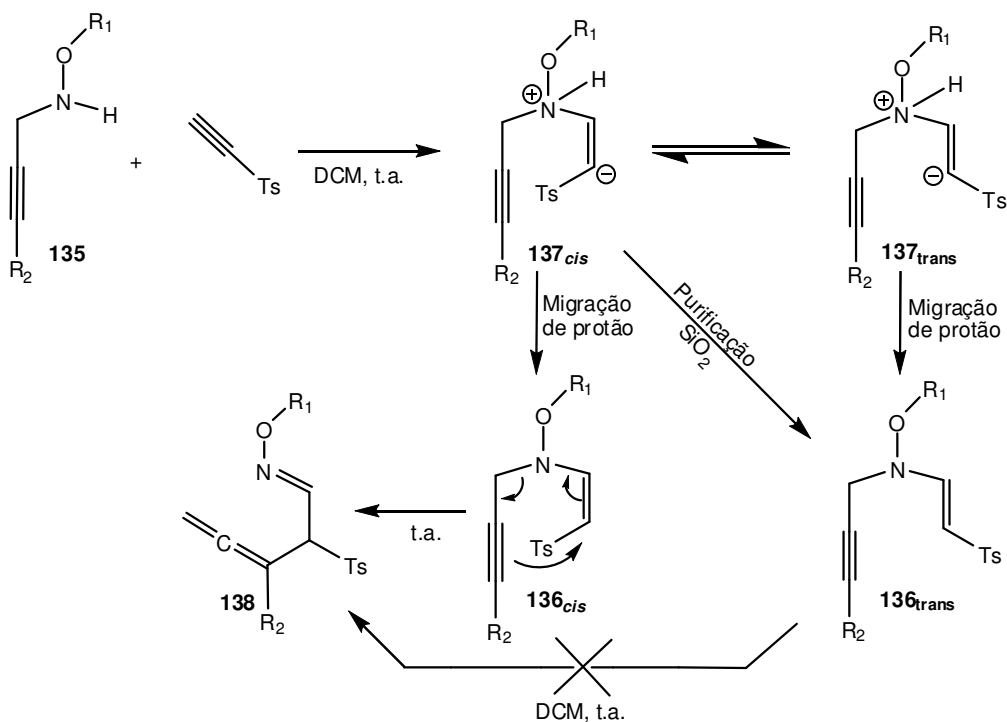
Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR ou m/z (IE)
 135j	18%	Óleo incolor	5,06 (1H, sl, H4) 3,61 (2H, d, $J = 1,9$ Hz, H1) 2,42 (1H, t, $J = 1,9$ Hz, H3) 0,92 (9H, s, H7) 0,12 (6H, s, H5)	79,8 (C2) 72,1 (C3) 43,5 (C1) 26,2 (C7) 18,0 (C6) -5,5 (C5)	3312 (C≡C-H)	-
 135k	18%	Óleo incolor	5,02 (1H, sl, H4) 3,66 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H1) 2,24 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H3) 1,24 – 1,16 (3H, m, H5) 1,09 (18H, d, $J = 6,8$ Hz, H6)	79,1 (C2) 72,2 (C3) 43,5 (C1) 18,1 (C6) 12,0 (C5)	3312 (C≡C-H)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 184 (C ₉ H ₁₈ NOSi ⁺ , 33); 172 (C ₉ H ₂₀ OSi, 10); 158 (C ₉ H ₂₂ Si, 100); 131 (33); 102 (27); 75 (69); 61 (70).
 135l	21%	Óleo incolor	7,73 – 7,71 (4H, m, H5) 7,47 – 7,38 (6H, m, H5) 5,32 (1H, t, $J = 5,4$ Hz, H4) 3,58 (2H, dd, $J = 5,4$ Hz + $J = 2,3$ Hz, H1) 2,29 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H3) 1,11 (9H, s, H7)	135,8 (C5) 133,6 (C5) 129,8 (C5) 127,7 (C5) 79,9 (C2) 72,3 (C3) 43,2 (C1) 27,4 (C7) 19,3 (C6)	3294 (C≡C-H)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 252 (C ₁₅ H ₁₄ NOSi ⁺ , 20); 174 (C ₉ H ₈ NOSi ⁺ , 100); 147 (15); 121 (17); 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 16).

O composto *cis* pode isomerizar para a olefina energeticamente mais estável, isto é, o produto termodinâmico isomérico *trans* (**Esquema II.9**).⁷⁰



Esquema II.9 – Estereocontrolo antiperiplanar em adições nucleófilas a alcinos.

Assim sendo, o facto de se obter o produto de rearranjo, exclusivamente, a partir do isómero *cis* do produto da adição de Michael justifica a observação anterior. O isolamento por cromatografia em sílica do produto *cis* formado inicialmente na reacção provoca a sua isomerização ao produto *trans*. Este (**136_{trans}**), nas mesmas condições da reacção de Michael, não reage para formar **138**. No **Esquema II.10** está representada de forma simples o que se pensa suceder durante a reacção de Michael às diferentes espécies que se formam.



Esquema II.10 – Caminhos reaccionais.

Estudos computacionais realizados por Rzepa⁷⁹ vieram dar um contributo importante

para explicar esta diferença de reactividade entre os dois isómeros. Assim as energias de transição para as reacções de rearranjo para os dois isómeros são praticamente idênticas. A grande diferença é a energia do estado fundamental dos dois isómeros. Esta diferença desempenha um papel fulcral na diferença de reactividade. O facto de o isómero *cis* possuir uma energia do estado fundamental superior à do isómero *trans* faz com que a energia necessária para que este ultrapasse energia de activação da reacção seja menor. A energia térmica correspondente à temperatura ambiente é suficiente para tornar a reacção de rearranjo de **136_{cis}** possível. No caso do composto **136_{trans}** é necessário fornecer mais energia para a reacção de rearranjo ocorra ($\approx 70^\circ\text{C}$). Na **Figura II.8** está representado o diagrama de energias dos materiais de partida, dos estados de transição e dos produtos obtidos. O símbolo Δ representa a diferença de energia entre os dois isómeros.

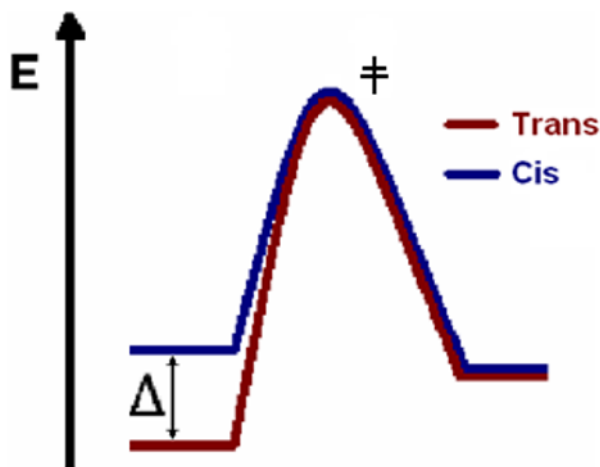


Figura II.8 – Diagrama de energias das reacções de rearranjo dos compostos **137**.

Os cálculos de energias foram conseguidos utilizando o programa Gaussian 03, no nível de densidade funcional B3LYP/6-31g(d). As correcções tendo em conta o efeito do solvente foram realizadas utilizando o software SCRF(CPCM).

Na **Figura II.9** estão representados os resultados obtidos nos estudos de previsão das energias associadas às diferentes espécies formadas durante as reacções de adição de Michael.

Uma outra conclusão que se pode obter da análise das diferentes reacções de Michael efectuadas é a importância da ligação tripla do grupo propargilo. Se a ligação tripla deixar de ser terminal, isto é, o protão terminal ser substituído por um grupo alquila (ou silila) não se observa rearranjo à temperatura ambiente. Esta conclusão foi obtida quando se fizeram reagir as hidroxilaminas **135g-i** com etinil *p*-tolilsufona e só se obtiveram as enaminas *trans* da adição de Michael que foram isoladas.

À excepção dos alenos sililados (**138j-l**), os restantes alenos obtidos na reacção de

rearranjo dos isômeros *cis* dos produtos da adição de Michael (**136_{cis}**) mostraram-se muito instáveis durante a operação de isolamento. A purificação destes produtos foi feita em sílica gel e em alumina sem resultados positivos. A caracterização parcial destes compostos foi contudo possível por RMN. Sempre que se tentou isolar os alenos, invariavelmente, obtinham-se vários outros compostos. Pela análise de ¹H-RMN desses conjuntos de compostos formados, admite-se que a instabilidade destes alenos possa estar ligada à presença dos dois prótons α ao átomo de azoto das hidroxilaminas.

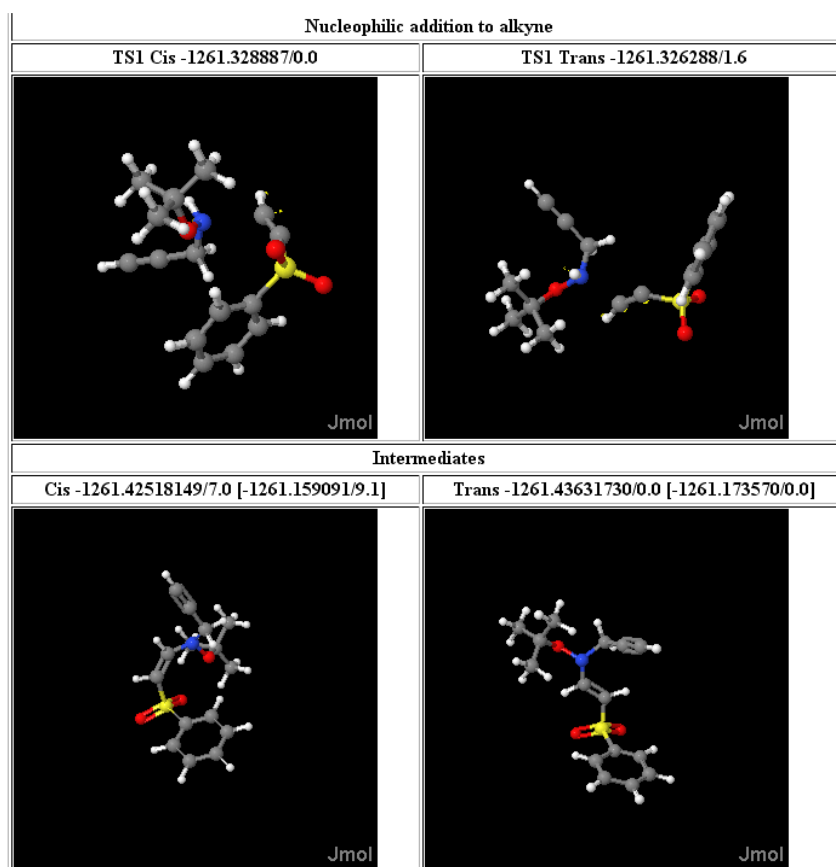
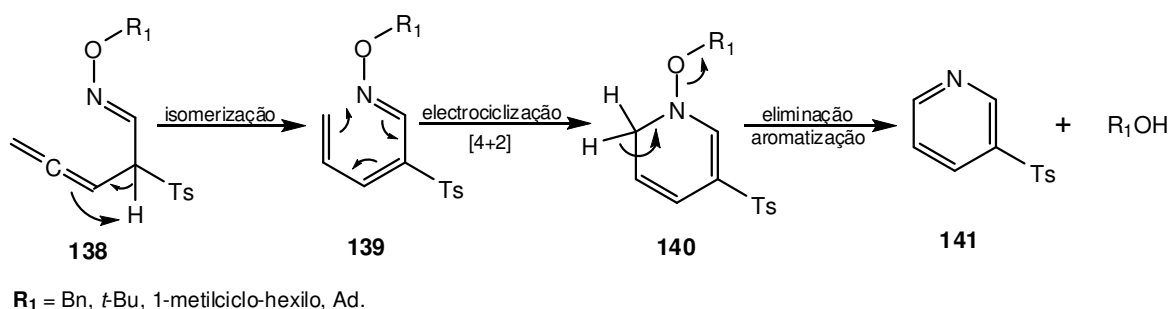


Figura II.9 – Exemplo do “output” dos resultados obtidos na previsão das energias dos estados de transição e dos intermediários nas reacções de adição de Michael.

Esta proposta está assente em duas observações. Segundo Glória,⁶⁷ a presença desses prótons em substratos análogos provoca, quando aquecidos a 180 °C, e após a reacção de rearranjo, a formação de piridinas substituídas, por eliminação de um dos prótons provocando a aromatização dos compostos (**Esquema II.11**). Neste caso, é possível observar que, no meio de várias espécies presentes no espectro de ¹H-RMN, os sinais característicos deste tipo de piridinas (**141**) estão presentes. A segunda observação é a de, no caso dos compostos substituídos nessas posições (a serem discutidos à frente neste capítulo), não se observa a decomposição dos alenos, obtendo-se os produtos puros. No

caso dos compostos sililados (R_1 = TBDMS, TIPS e TBDPS) foi possível purificar os alenos formados sem qualquer tipo de degradação durante a purificação.



Esquema II.11 – Mecanismo proposto para a degradação de *O*-alquilóximas de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138**) durante a purificação.

Na **Tabela II.11** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos das (*E*)-*O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas. Os rendimentos destes compostos são baixos devido à “competição” das reacções de rearranjo. As excepções são compostos **136g-i** isolados que ocorrem à temperatura ambiente via enamina *cis* com rendimentos elevados (> 80%). Todas as restantes enaminas são obtidos com rendimentos modestos. No caso das hidroxilaminas de partida **135f**, **135k** e **135l** não foi possível isolar as enaminas *trans* correspondentes, só sendo possível as detectar por ^1H -RMN (**Tabela II.10**).

Hidroxilamina de partida (135)	Enamina <i>trans</i> (136)	vs (138)	Aleno (138)
a	40%		60%
d	36%		64%
f	16%		83%
e	5%		95%
g	100%		0%

Hidroxilamina de partida (135)	Enamina <i>trans</i> (136)	vs (138)	Aleno (138)
h	100%		0%
i	99%		0%
j	32%		68%
k	0%		98%
l	6%		92%

Tabela II.10 – Percentagens dos produtos obtidos nas reacções de Michael das *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona.

Sabendo que o produto cinético das adições é o isómero *cis* da enamina formada e, que esta isomeriza para o seu isómero *trans* (mais estável) após purificação, é sempre possível obter as enaminas *trans*, bastando para tal interromper as reacções quando a

concentração do isómero *cis* seja máxima. Esta interrupção impede a formação dos alenos pois, como foi dito anteriormente, os isômeros *trans* não rearranjam à temperatura ambiente. Mesmo assim, é importante dizer que em certos substratos a concentração da enamina *cis* mantêm-se em concentrações muito baixas durante toda a reação (< 20% no caso de **135l**). O produto **136j** foi obtido com um rendimento de 67% à custa da paragem da reação passadas apenas 1h 30min. Na reação onde foi permitido que todo o material de partida fosse consumido (24h) o rendimento de enamina desceu para os 20% mas o rendimento de 65% para o aleno.

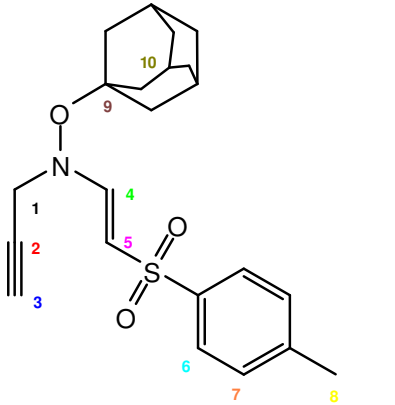
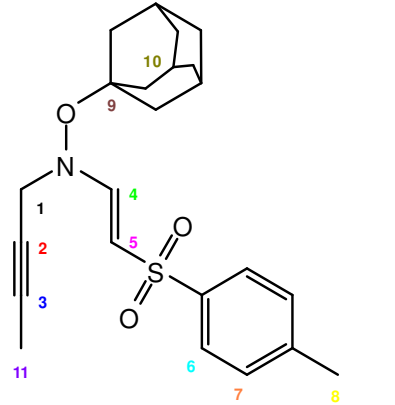
Fazendo a análise dos espectros de I.V. das enaminas isoladas podem observar-se a banda a 1620 cm^{-1} característica da frequência de absorção de ligações duplas conjugadas com um grupo electro-atractor, as bandas a 1300 e 1140 cm^{-1} que são consequência das deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo SO_2 presente no grupo tosilo e a banda correspondente à ligação tripla, respectivamente Esta banda pode aparecer em várias zonas do espectro de I.V. No caso dos substratos **136a**, **136d** e **136e** é possível observar as deformações axiais da ligação C-H de uma ligação tripla a aproximadamente 3270 cm^{-1} . No caso dos substratos **136g-i** não se observa esta banda pois a ligação tripla está substituída. Porém, esta substituição provoca um aumento da intensidade da banda correspondente à deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ que aparece entre os 2250 a 2050 cm^{-1} . Em relação aos espectros de RMN, pode-se observar os sinais correspondentes aos vários grupos funcionais das moléculas. Os dois dupletos a campo baixo correspondentes aos prótons aromáticos do grupo sulfonilo estão presentes assim como o singlete correspondente aos três prótons do metilo. Os sinais característicos do novo grupo funcional que se formou (enamina) mostram que se tratam dos isômeros *trans*. Esta informação é assente nos desvios químicos dos prótons **H4** e **H5** e, principalmente pelos valores de J que apresentam (muito característicos de constantes de acoplamento entre prótons *trans*). Nos espectros de ^{13}C -RMN dos produtos **136g** e **136h** e no que diz respeito ao grupo propargilo, pode-se observar que os carbonos **C2** e **C3** apresentam desvios químicos muito próximos dos restantes compostos. Estes valores estão em consonância com os dados da literatura.⁷² As exceções são os desvios químicos dos carbonos **C2** e **C3** no composto **136i**. Estes apresentam desvios para campo mais baixo, que no caso do **C3** é de 25 ppm. Este desvio substancial deve-se à presença de um átomo de silício em posição α a **C3**.

Tabela II.11 – Produtos da adição de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroilaminas a etinil *p*-tolilsulfona.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 136a	30%	Óleo amarelo	7,68 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 – 7,28 (7H + 1H, m, H7 + H10 + H4) 5,67 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 4,81 (2H, s, H9) 3,92 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H1) 2,42 (3H, s, H8) 2,36 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H3)		3276 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1618 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1285 (SO_2) 1138 (SO_2)	342,115824 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^*$ requer 342,116391
 136d solv: CD_2Cl_2	30%	Óleo amarelo	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,36 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H4) 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,75 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H5) 4,01 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, H1) 2,41 (3H + 1H, s, H8 + H3) 1,21 (9H, s, H10)	151,4 (C4) 144,4 (Ar- C) 141,3 (Ar- C) 130,6 (C7) 127,7 (C6) 108,1 (C5) 83,3 (C2) 78,1 (C9) 74,8 (C3) 48,1 (C1) 27,6 (C10) 22,2 (C8)	3264 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2064 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1620 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1139 (SO_2)	307,124882 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ requer 307,124216

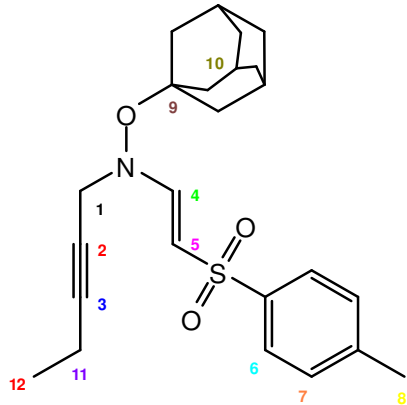
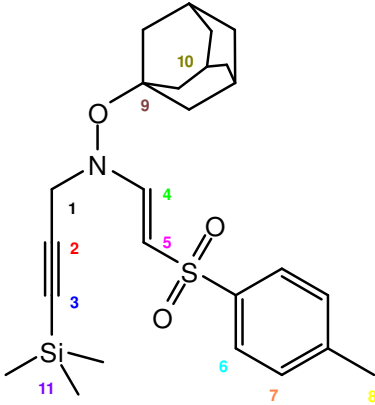
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.11 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>136e solv: CD_2Cl_2</p>	50%	Sólido branco $138\text{ }^\circ\text{C} - 139\text{ }^\circ\text{C}$	7,71 (2H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$, H6) 7,36 (1H, d, $J = 12,7\text{ Hz}$, H4) 7,30 (2H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$, H7) 5,77 (1H, d, $J = 12,7\text{ Hz}$, H5) 4,01 (2H, sl, H1) 2,41 (3H + 1H, s, H8 + H3) 2,14 (3H, sl, H10) 1,77 (6H, sl, H10) 1,65 – 1,56 (6H, m, H10)	150,9 (C4) 143,7 (Ar- C) 140,7 (Ar- C) 130,0 (C7) 127,0 (C6) 106,9 (C5) 82,0 (C2) 77,5 (C9) 74,2 (C3) 47,9 (C1) 41,2 (C10) 36,4 (C10) 31,0 (C10) 21,6 (C8)	3306 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2254 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1620 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1140 (SO_2)	386,178820 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}^*$ requer 386,178991
 <p>136g</p>	95%	Sólido branco $148\text{ }^\circ\text{C} - 149\text{ }^\circ\text{C}$	7,75 (2H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$, H6) 7,48 (1H, d, $J = 12,6\text{ Hz}$, H4) 7,26 (2H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$, H7) 5,73 (1H, d, $J = 12,6\text{ Hz}$, H5) 3,92 (2H, sl, H1) 2,40 (3H, s, H8) 2,14 (3H, sl, H10) 1,81 (3H, t, $J = 2,2\text{ Hz}$, H11) 1,76 (6H, sl, H10) 1,63 – 1,54 (6H, m, H10)	150,7 (C4) 142,9 (Ar- C) 140,4 (Ar- C) 129,5 (C7) 126,8 (C6) 105,4 (C5) 82,5 (C2) 81,5 (C9) 72,1 (C3) 48,0 (C1) 41,0 (C10) 36,0 (C10) 30,5 (C10) 21,5 (C8) 3,7 (C11)	2255 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1618 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1139 (SO_2)	399,186331 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ requer 399,186816

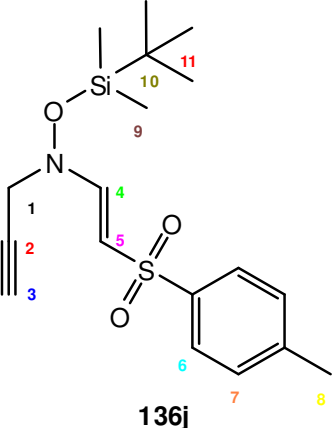
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.11 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>136h</p>	80%	Sólido branco 129 °C – 130 °C	7,75 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,49 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H4) 7,26 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 5,73 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H5) 3,94 (2H, sl, H1) 2,40 (3H, s, H8) 2,21 – 2,14 (2H + 3H, m, H11 + H10) 1,77 (6H, sl, H10) 1,64 – 1,55 (6H, m, H10) 1,10 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, H12)	150,1 (C4) 142,4 (Ar- C) 140,0 (Ar- C) 129,0 (C7) 126,3 (C6) 104,7 (C5) 87,9 (C2) 81,0 (C9) 71,7 (C3) 47,5 (C1) 40,5 (C10) 35,5 (C10) 30,0 (C10) 21,0 (C8) 13,1 (C12) 11,9 (C11)	2062 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1618 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1139 (SO_2)	413,202232 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ requer 413,202466
 <p>136i</p>	85%	Óleo incolor	7,75 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,48 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,74 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 3,98 (2H, sl, H1) 2,40 (3H, s, H8) 2,15 (3H, sl, H10) 1,77 (6H, sl, H10) 1,64 – 1,55 (6H, m, H10) 0,15 (9H, s, H11)	150,3 (C4) 142,9 (Ar- C) 140,4 (Ar- C) 129,5 (C7) 126,8 (C6) 105,4 (C5) 98,1 (C3) 91,7 (C2) 81,6 (C9) 48,4 (C1) 41,0 (C10) 36,0 (C10) 30,5 (C10) 21,5 (C8) -0,3 (C11)	2177 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1619 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1140 (SO_2)	458,218435 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{SSi}^*$ requer 458,218520

* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

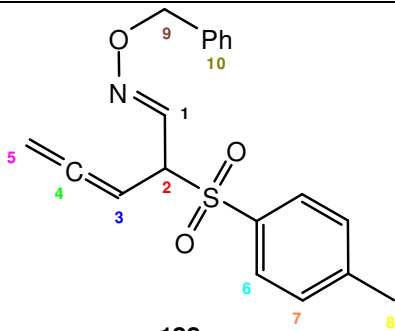
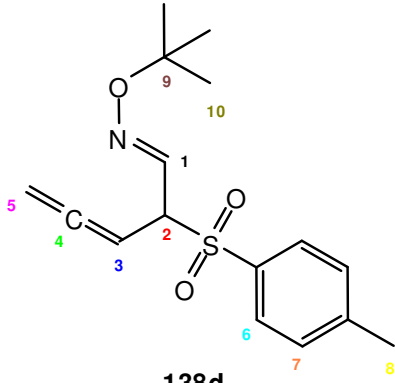
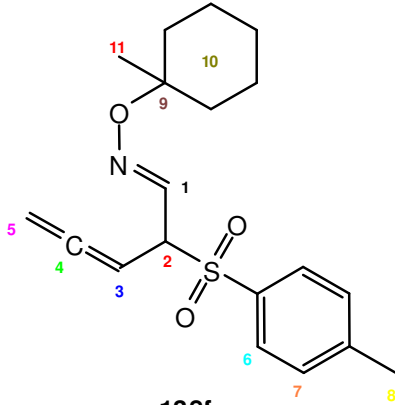
Tabela II.11 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)
 136j	20%	Óleo incolor	7,74 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz, H6) 7,39 (1H, d, <i>J</i> = 13,0 Hz, H4) 7,27 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz, H7) 5,66 (1H, d, <i>J</i> = 13,0 Hz, H5) 3,93 (2H, sl, H1) 2,41 (3H, s, H8) 2,36 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz, H3) 0,90 (9H, s, (H11)) 0,08 (6H, s, H9)	-	1610 (N-C=C) 1298 (SO ₂) 1148 (SO ₂)

Como foi referido anteriormente, com as excepções mencionadas, não foi possível purificar completamente os produtos de rearranjo. Devido a este facto, a informação espectroscópica foi obtida pela análise directa da mistura reaccional após o desaparecimento do material de partida. Apesar disto, esta é suficiente para afirmar que os compostos obtidos são os produtos de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos resultantes das enaminas obtidas nas reacções de Michael, possivelmente com a configuração *cis*.

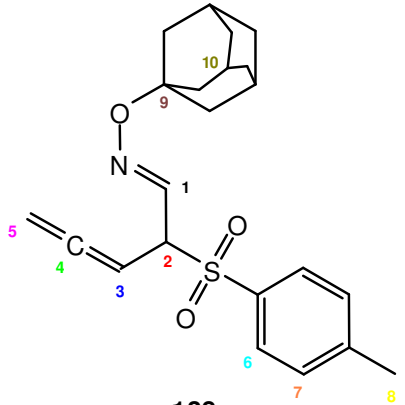
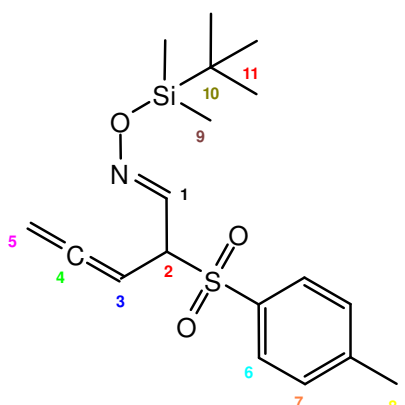
Das amostras puras onde foi possível obter espectro de I.V., podem-se observar as bandas correspondentes à deformação axial da ligação C=C=C a 1954 cm^{-1} (de acordo com a literatura).⁷² De resto, não se observa a banda correspondente à ligação tripla nem à ligação enamina conjugada como seria de esperar. Outra banda que não é observável é a banda correspondente à deformação axial da ligação dupla da óxima. Isto pode ser explicado pela baixa intensidade deste sinal, não podendo ser utilizado como banda diagnóstica para a presença de óximas. A par dos espectros de I.V., os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dão excelentes informações acerca da estrutura destes alenos (**Tabela II.12**). Nos espectros de ^1H -RMN, para além dos sinais correspondentes aos grupos alquilo de cada um dos compostos, é possível observar um conjunto de quatro sinais extremamente importantes (**H1**, **H2**, **H3** e **H5**). As principais informações extraídas destes sinais são as constantes de acoplamento que cada sinal apresenta. Estas constantes de acoplamento mostram como estes protões se correlacionam entre si o que prova que existe uma ligação covalente carbono-carbono entre o carbono terminal do grupo propargilo de partida e o carbono α ao grupo da sulfona. Com esta conclusão pode afirmar-se que houve uma reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico como proposto no **Esquema II.10**. Uma característica importante em alenos é (à semelhança do grupo propargilo) o aparecimento de constantes de acoplamento a grandes distâncias ($^4J_{\text{HH}}$), embora o que distingue estes dois grupos funcionais seja o valor da constante de acoplamento. Nos alenos este 4J pode ser bastante alto ($\approx 8\text{ ppm}$) em comparação com os 4J dos grupos propargilos ($\approx 2\text{ ppm}$). No caso dos compostos obtidos, pode-se observar constantes de acoplamento entre os protões **H3** e **H5** com valores muito próximos dos 8 ppm .

Tabela II.12 – Dados físicos e espectroscópicos de *O*-alquilóximas de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal e *O*-sililóximas de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})
 <p>138a</p>	60%*	—	7,66 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,37 – 7,27 (7H + 1H, m, H7 + H10 + H1) 5,42 (1H, q, $J = 7,7$ Hz, H3) 4,90 – 4,80 (2H + 2H, m, H5 + H9) 4,35 (1H, tt, $J = 7,7$ Hz + $J = 2,0$ Hz, H2) 2,46 (3H, s, H8)	—	—
 <p>138d</p>	70%*	—	7,66 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,26 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H1) 5,44 (1H, q, $J = 7,6$ Hz, H3) 4,91 – 4,81 (2H, m, H5) 4,35 (1H, tt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,0$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 1,11 (9H, s, H10)	—	—
 <p>138f</p>	80%*	—	7,69 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,36 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 7,33 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, H1) 5,46 (1H, q, $J = 6,8$ Hz, H3) 4,91 – 4,86 (2H, m, H5) 4,41 – 4,35 (1H, m, H2) 2,44 (3H, s, H8) 1,45 – 1,35 (2H, m, H10) 1,42 – 1,24 (8H, m, H10) 1,05 (3H, s, H11)	211,5 (C4) 145,6 (Ar-C) 140,8 (C1) 134,3 (Ar-C) 130,0 (C7) 129,6 (C6) 82,2 (C3) 80,7 (C9) 78,1 (C5) 66,1 (C2) 36,2 (C10) 25,8 (C10) 23,4 (C11) 22,4 (C10) 21,7 (C8)	1954 (C=C=C) 1323 (SO_2) 1147 (SO_2)

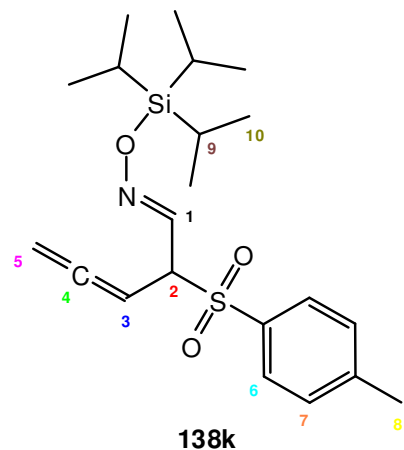
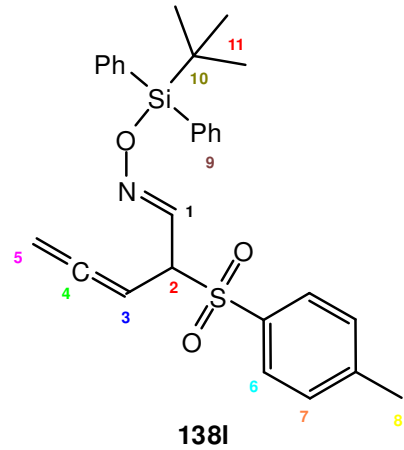
* – Rendimento calculado por $^1\text{H-RMN}$.

Tabela II.12 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})
 <p>138e</p>	95%*	—	7,68 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H6) 7,37 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H7) 7,29 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, H1) 5,48 – 5,43 (1H, m, H3) 4,92 – 4,85 (2H, m, H5) 4,36 (1H, t, $J = 6,0$ Hz, H2) 2,44 (3H, s, H8) 2,10 (3H, s, H10) 1,69 – 1,50 (12H, m, H10)	211,5 (C4) 145,6 (Ar- C) 140,9 (C1) 134,2 (Ar- C) 130,1 (C7) 129,6 (C6) 82,2 (C3) 79,0 (C9) 78,1 (C5) 66,1 (C2) 42,8 (C10) 36,6 (C10) 31,1 (C10) 21,7 (C8)	1954 (C=C=C) 1620 (C=N) 1320 (SO_2) 1148 (SO_2)
 <p>138j</p>	65%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H6) 7,47 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, H1) 7,33 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H7) 5,44 (1H, q, $J = 7,1$ Hz, H3) 4,93 – 4,85 (2H, m, H5) 4,39 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, H2) 2,44 (3H, s, H8) 0,82 (9H, s, H11) 0,04 (3H, s, H9) 0,02 (3H, s, H9)	211,3 (C4) 146,8 (C1) 145,1 (Ar- C) 133,9 (Ar- C) 129,7 (C7) 129,3 (C6) 81,8 (C3) 78,2 (C5) 65,6 (C2) 25,8 (C11) 21,6 (C8) 18,0 (C10) -5,5 (C9)	1954 (C=C=C) 1324 (SO_2) 1150 (SO_2)

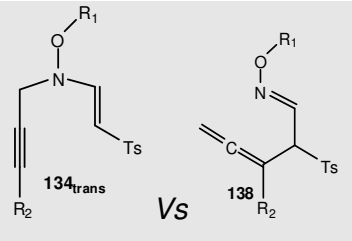
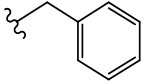
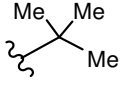
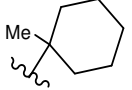
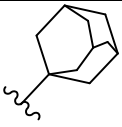
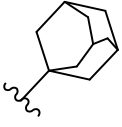
* – Rendimento calculado por $^1\text{H-RMN}$.

Tabela II.12 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR ou m/z (IE)
 138k	64%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H1) 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,45 (1H, q, $J = 7,0$ Hz, H3) 4,91 – 4,82 (2H, m, H5) 4,40 (1H, tt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,1$ Hz, H2) 2,43 (3H, s, H8) 1,12 – 1,04 (3H, m, H9) 0,96 (18H, dd, $J = 7,3$ Hz + $J = 2,2$ Hz, H10)	211,2 (C4) 146,5 (C1) 145,1 (Ar- C) 134,0 (Ar- C) 129,7 (C7) 129,2 (C6) 81,9 (C3) 78,1 (C5) 65,7 (C2) 21,6 (C8) 17,6 (C10) 11,7 (C9)	1954 (C=C=C) 1325 (SO_2) 1149 (SO_2)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 233 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, 13); 139 (8); 91 (C_7H_7^+ , 25); 58 (C_4H_{10} , 100).
 138l	75%	Óleo amarelo pálido	7,73 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, H1) 7,68 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar- H) 7,55 (4H, d, $J = 6,7$ Hz, Ar- H) 7,39 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, Ar- H) 7,31 (4H, t, $J = 7,4$ Hz, Ar- H) 7,25 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar- H) 5,41 (1H, q, $J = 7,3$ Hz, H3) 4,90 – 4,80 (2H, m, H5) 4,42 (1H, tt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,2$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 1,00 (9H, s, H11)	211,2 (C4) 148,3 (C1) 145,1 (Ar- C) 135,4 (C9) 133,9 (Ar- C) 133,0 (C9) 129,8 (C7) 129,3 (C6) 127,6 (C9) 81,9 (C3) 78,3 (C5) 65,5 (C2) 26,9 (C11) 21,7 (C8) 19,3 (C10)	1952 (C=C=C) 1322 (SO_2) 1148 (SO_2)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 432 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{SSi}^+$); 273 (25); 199 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}$, 100); 139 (37); 91 (C_7H_7^+ , 43); 77 (C_6H_5^+ , 39); 58 (24).

Existe uma grande coerência dos desvios químicos destes prótons em todos os alenos apesar de possuírem grupos alquílicos diferentes. A principal diferença entre os diferentes substratos prende-se com distribuição de percentagens entre os dois produtos obtidos nas reacções de Michael. Na **Tabela II.13** estão os resultados obtidos por ^1H -RMN das percentagens obtidas de enamina e aleno para cada substrato no fim das reacções (**NOTA:** Não é possível afirmar que os diferentes tempos de reacção representam diferentes reactividades entre os substratos pois, devido à utilização intensiva do aparelho de RMN, foi impossível adquirir espectros com intervalos de tempo idênticos entre cada reacção).

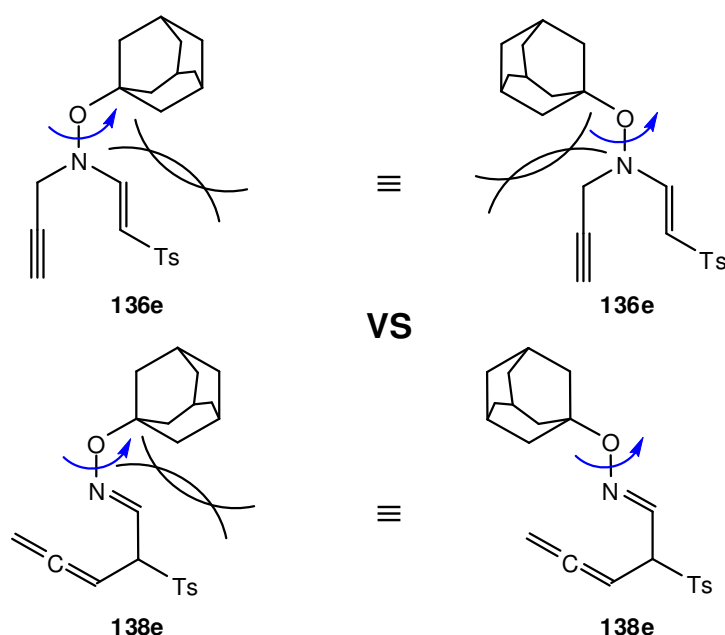
Tabela II.13 – Percentagens por ^1H -RMN de enamina e aleno obtidas no final das reacções de Michael de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxilaminas a etinil *p*-tolil sulfona.

Hidroxilamina de partida	R ₁	R ₂	Tempo de reacção	
135a		H	3 dias	40% 60%
135d		H	3 dias	36% 64%
135f		H	2 dias	16% 83%
135e		H	2,5 dias	5% 95%
135h		Et	1 dia	100% 0%

Como se pode constatar pela análise da tabela, existe uma tendência para o aumento da percentagem de aleno formado no final da reacção com o aumento do volume ocupado pelo grupo alquilo substituinte. Esta dependência poderá ser entendida como a necessidade de diminuir a tensão estereoquímica sentida na enamina *cis* formada após a adição de Michael que assim rearranja rapidamente. Para grupos substituintes mais volumosos (por exemplo o grupo adamantilo – **135e**) a reacção de rearranjo e consequente formação da óxima, torna o espaço junto ao azoto menos populado, tornando a molécula

138e termodinamicamente mais estável relativamente à molécula **136e**. Por sua vez, para grupos alquilo primários como o grupo benzilo (**135a**) esta necessidade torna-se menos importante pois o impedimento estérico é menos sentido. No **Esquema II.12** estão representados os impedimentos estéricos sentidos pela enamina **136e** e pelo aleno **138e**.

De notar que no caso do aleno **138e** (representação do canto inferior direito) não se observa a interacção entre o grupo adamantilo e a restante molécula. Esta conformação poderá estar na origem da força motriz para o aumento da extensão da reacção de rearranjo para substratos mais impedidos estereoquimicamente.



Esquema II.12 – Efeito estereoquímico sentido nos produtos obtidos nas adições de Michael.

Na **Figura II.10** estão compilados os espectros obtidos durante a reacção de Michael de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxiimina (**135e**) a etinil *p*-tolilsulfona. Neste exemplo, podem-se observar as variações das diferentes espécies ao longo do tempo de reacção. Fazendo a análise, a enamina *cis* (produto cinético devido ao ataque antiperiplanar do nucleófilo ao aceitador de Michael) é a primeira espécie a formar-se (primeira hora de reacção). Passadas seis horas, as restantes duas espécies que se formam durante a reacção já são visíveis no espectro mas sendo a enamina *cis* ainda a espécie mais abundante. À décima primeira hora de reacção ainda há materiais de partida por reagir ($\approx 20\%$), o aleno torna-se a espécie mais abundante ($\approx 50\%$) e a enamina *trans* não passa dos 3%. Após o consumo completo dos materiais de partida (60 h), observa-se que toda a enamina *cis* foi consumida obtendo-se 95% de aleno e 5% de enamina *trans*. O espectro com a designação *work-up* representa a enamina *trans* (em CDCl_3) obtida do isómero *cis*

após purificação cromatográfica.

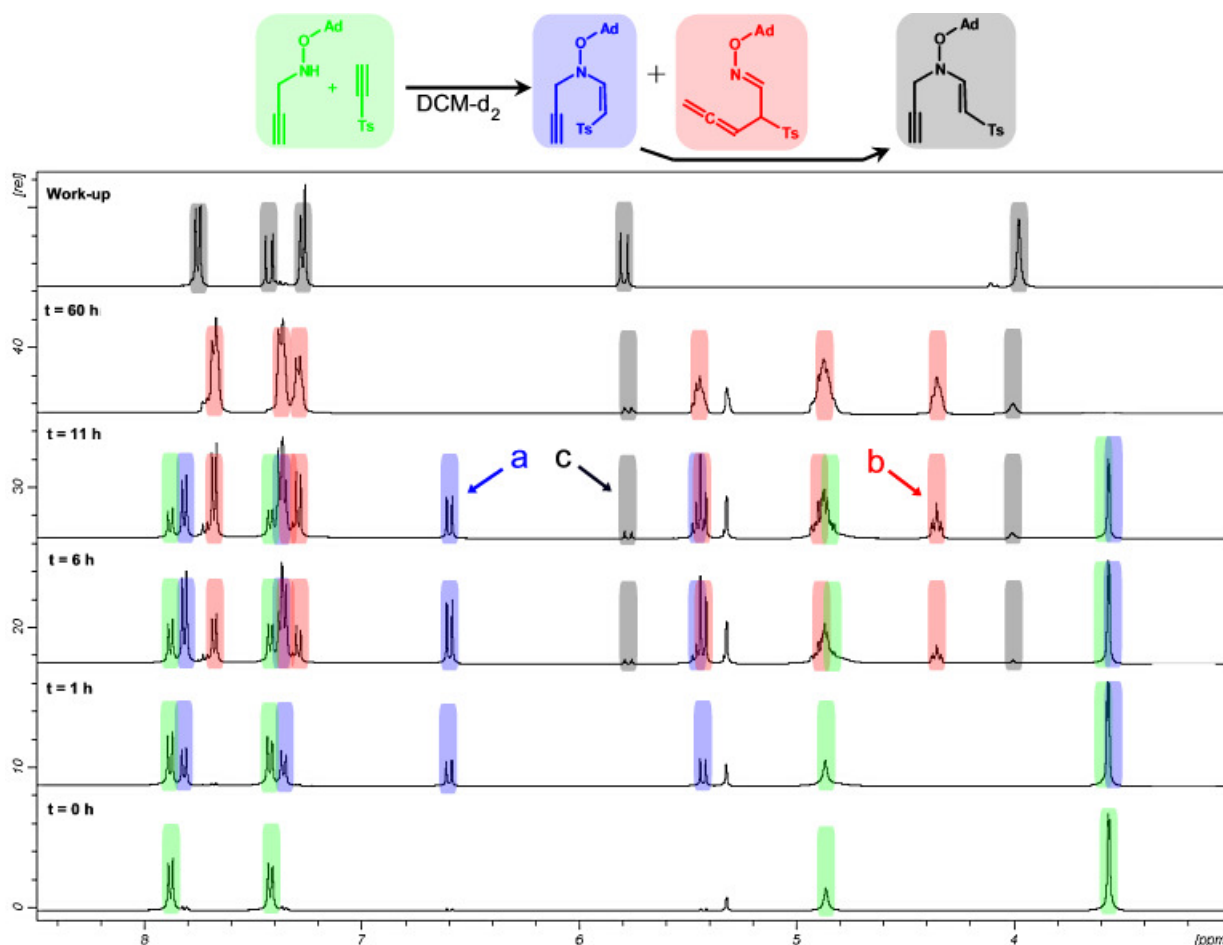


Figura II.10 – Espectros de ^1H -RMN da reação de adição de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina e etilil *p*-tolilsulfona: **a** representa a enamina *Z*, **b** representa o aleno e **c** representa a enamina *E*. As abcissas representam o tempo de reação a que os espectros foram adquiridos e o último espectro representa a enamina *E* obtida após *work-up* de uma reação contendo uma percentagem apreciável de enamina *Z* (6 h de reação).

Como foi referido anteriormente, as percentagens apresentadas na tabela anterior foram obtidos por ^1H -RMN. As percentagens de cada um dos produtos foram calculadas usando para tal um sinal característico de cada espécie formada. Para este conjunto de substratos, na **Figura II.9** ($t = 6\text{ h}$) estão assinalados os três sinais utilizados, em que **a** representa a enamina *cis*, **b** representa o aleno e **c** representa a enamina *trans*. Estes sinais foram escolhidos pois estão suficientemente isolados dos restantes no espectro. Outra informação importante a retirar da **Figura II.10** é a diferença de desvios químicos (e de constantes de acoplamento) entre os prótons enamínicos dos isómeros *cis* e *trans*. Principalmente o próton **H4** apresenta um desvio de quase 1 ppm entre as duas espécies. A desblindagem que se observa nesse próton quando há a isomerização de *cis* para *trans* poderá dever-se à alteração do ambiente químico que o próton **H4** sente por, devido à

isomerização, estar do mesmo lado da ligação dupla que o grupo tosilo.

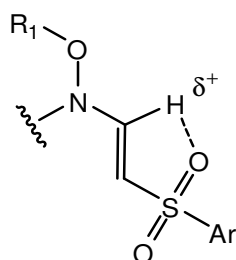


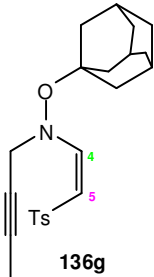
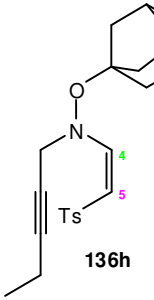
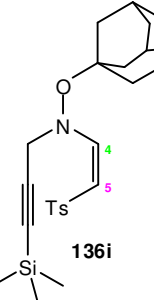
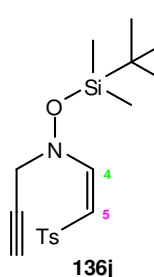
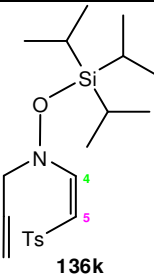
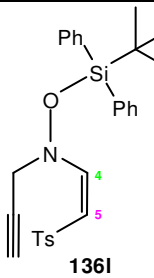
Figura II.11 – Possível ponte de hidrogénio entre o protão enamina e o grupo sulfonilo.

Este facto pode tornar possível que o protão sinta o efeito de cone do grupo electro-atractor e o efeito da ligação de ponte de hidrogénio entre ele e um dos oxigénios da sulfona (formam um anel de 5 membros) (**Figura II.11**). Estes factores poderão ser suficientes para a alteração do ambiente químico em redor do protão, tornando-o mais desblindado.

Na **Tabela II.14** são apresentados os desvios químicos e respectivas constantes de acoplamento de todas as enaminas *cis* sintetizadas. A comparação destes valores com os valores das enaminas *trans* pode ser feita com a ajuda da **Tabela II.11**.

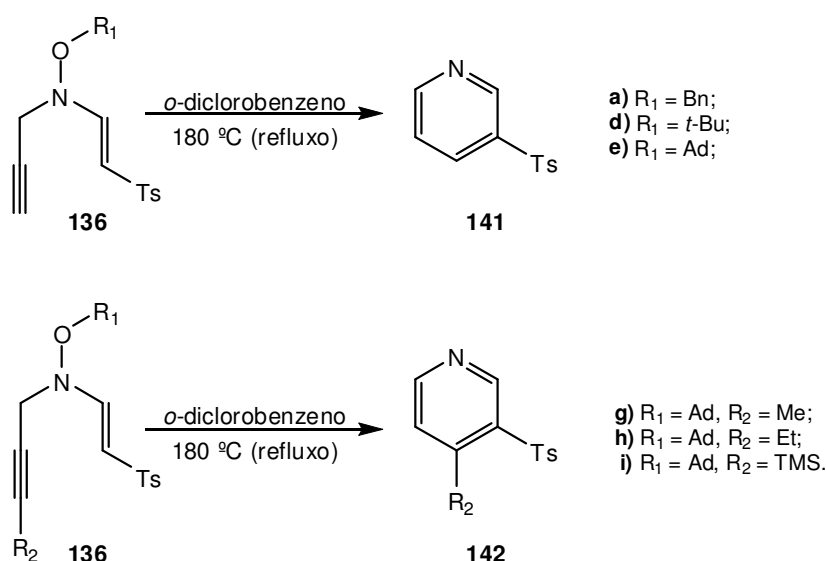
Tabela II.14 – Desvios químicos dos protões enamínicos dos isómeros *cis* observados por ^1H -RMN.

Estrutura	^1H -RMN (CD_2Cl_2) δ (ppm) J (Hz)	Estrutura	^1H -RMN (CD_2Cl_2) δ (ppm) J (Hz)
 136a	6,41 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H4) 5,34 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H5)	 136d	6,60 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H4) 5,39 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H5)
 136f	6,65 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H4) 5,43 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H5)	 136e	6,59 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H4) 5,43 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H5)

 <p>136g</p>	<p>6,57 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H4)</p> <p>5,34 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H5)</p>	 <p>136h</p>	<p>6,58 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H4)</p> <p>5,31 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H5)</p>
 <p>136i</p>	<p>6,58 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H4)</p> <p>5,40 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H5)</p>	 <p>136j</p>	<p>6,56 (1H, d, $J = 10$ Hz, H4)</p> <p>5,48 (1H, d, $J = 10$ Hz, H5)</p>
 <p>136k</p>	<p>6,68 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H4)</p> <p>5,47 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H5)</p>	 <p>136l</p>	<p>6,76 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H4)</p> <p>5,39 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H5)</p>

Nos espectros de ^{13}C -RMN dos alenos obtidos, podem observar-se o sinal do carbono central do grupo aleno (**C4**) a 211 ppm. Este valor está de acordo com a literatura para desvios químicos de carbono quaternários de alenos.⁷² De referir também o sinal correspondente ao carbono da óxima (**C1**) que apresenta desvios químicos de aproximadamente 140,5 ppm para os diversos compostos obtidos. À semelhança do sinal anterior, este também está de acordo com a literatura.⁷² Em relação à isomeria *E* e *Z* das óximas obtidas, só se observa a formação do isómero *E* visto que só uma espécie é observada por ^1H -RMN e o desvio químico do protão **H1** é aproximadamente 7,30 ppm em todos os compostos. Como já foi discutido anteriormente (**Figura II.4**), o desvio químico tabelado para isómeros *E* de óximas é de aproximadamente 7,25 ppm.

Os compostos **136a** e **136d-f** foram aquecidos a 180 °C (refluxo de *o*-diclorobenzeno) e, à semelhança dos resultados anteriores, obteve-se o mesmo produto final, a piridina **141** (rever **Esquema II.11**). Os rendimentos não diferiram muito entre si ($\approx 80\%$), mostrando que a substituição não tem um papel importante na quebra da ligação N-O para a aromatização durante a formação do produto final. No caso do aquecimento dos compostos **136g-i** à mesma temperatura, observou-se o mesmo tipo de comportamento, isto é, o mesmo tipo de piridinas.



Esquema II.13 – Aquecimento de (*E*)-*O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas a 180 °C.

Como conclusões dos estudos efectuados com as *O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas e as *N*-propargil-*O*-silil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas destacam-se:

- O produto cinético (enamina *cis*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxilaminas e de *N*-propargil-*O*-silil-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico à temperatura ambiente, obtendo-se como produto o aleno correspondente (**Esquema II.10**).
- O produto termodinâmico (enamina *trans*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxilaminas e de *N*-propargil-*O*-silil-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona é obtido por isomerização do isómero *cis* durante a reacção ou durante a sua purificação. Devido à sua maior estabilidade, este não rearranja à temperatura ambiente (**Esquema II.10**).
- Quanto mais impedido estereoquimicamente for o grupo alquilo ligado ao oxigénio da hidroxilamina de partida, maior é a concentração final de aleno obtido no fim das reacções (**Tabela II.13**).
- A substituição do protão da ligação tripla terminal do grupo propargilo de partida por um grupo alquilo ou sililo impede que a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico

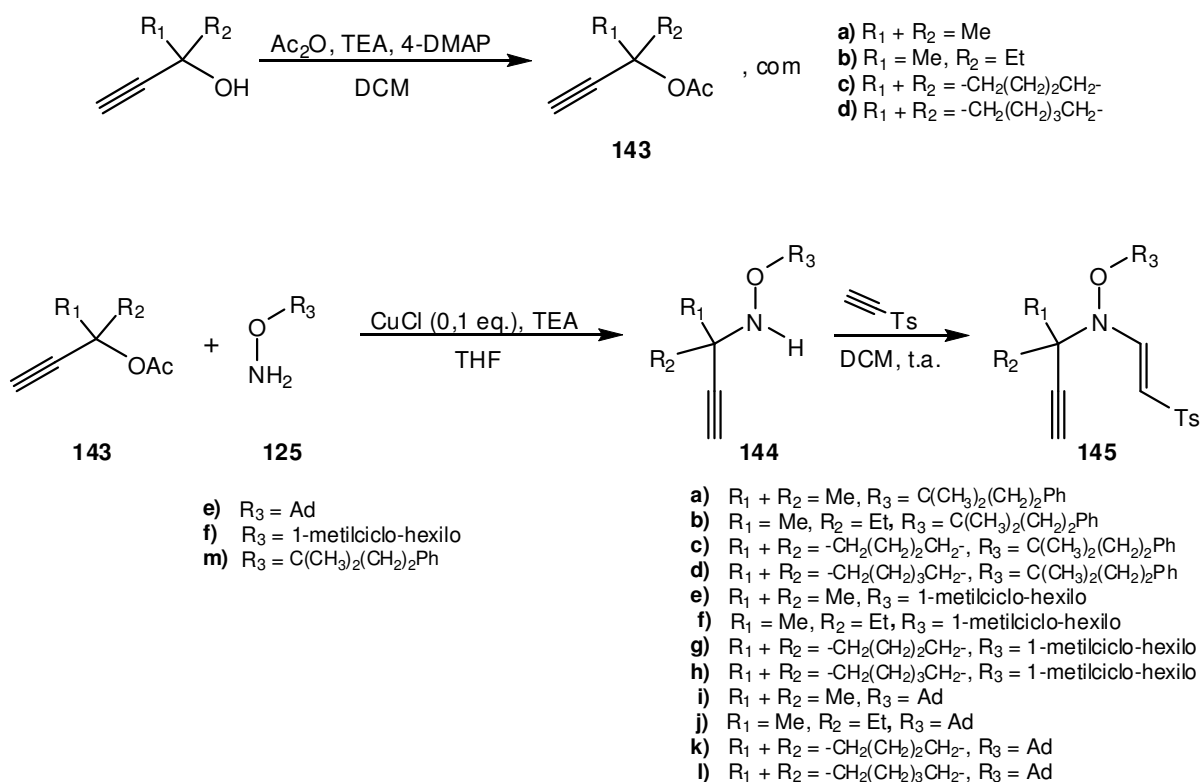
ocorra à temperatura ambiente.

- Os alenos formados decompõem-se em misturas reacionais complexas durante a purificação (**Esquema II.11**). As exceções são os alenos substituídos com grupos sililoxi que podem ser purificados sem decomposição.
- O aquecimento de (*E*)-*O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas a 180 °C origina a formação de piridinas substituídas. A substituição da piridina obtida em cada reacção está dependente das substituições iniciais dos diferentes materiais de partida (**Esquema II.13**).

II.1.3. (E)-O-alquil-N-[(1,1-di-alquil)propargil]-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilaminas

Na terceira parte deste capítulo, apresentam-se os resultados obtidos tendo como materiais de partida derivados de O-alquil-N-propargil-hidroxilaminas mas neste caso substituídos no grupo metileno do propargilo (compostos com a estrutura **120** na **Figura II.1** com **R₃** e **R₄** ≠ H).

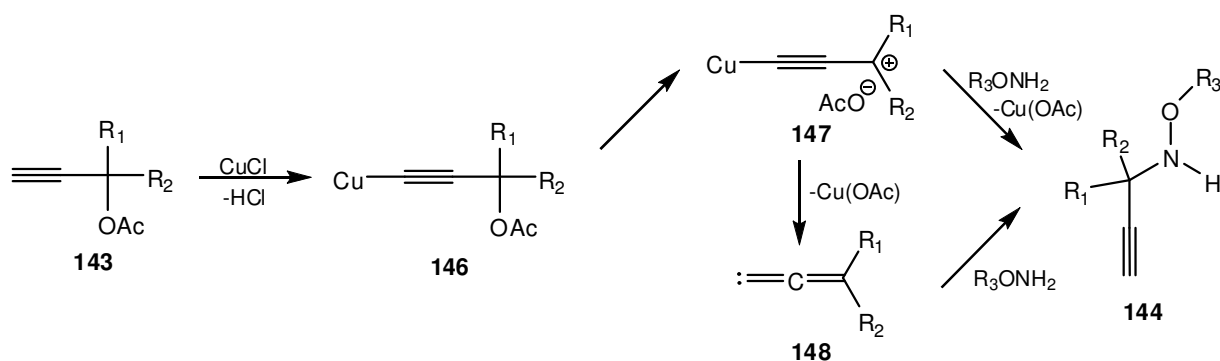
A via sintética seguida para a obtenção das (E)-O-alquil-N-[(1',1'-di-alquil)propargil]-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas (**145**) necessárias para os estudos está representada no **Esquema II.14**.



Esquema II.14 – Estratégia de síntese para obtenção de (E)-O-alquil-N-[(1',1'-di-alquil)propargil]-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas.

A propargilação das O-alquil-hidroxilaminas com grupos propargilos terciários foi feita adaptando um procedimento desenvolvido por Imada *et al.*⁸⁰ No procedimento inicial está descrito que a propargilação de aminas se faz utilizando acetatos (e fosfatos) de álcoois propargílicos na presença de CuCl (I) em quantidades catalíticas. Neste caso, foram utilizados os acetatos de quatro álcoois propargílicos comerciais com diferentes

substituições no carbono sp^3 . As reações de acetilação foram realizadas seguindo um procedimento de acetilação standard (Ac_2O , 4-DMAP e TEA) com bons rendimentos (> 80%). A alquilação das *O*-alquil-hidroxisilaminas de partida foi realizada na presença de $CuCl$ (I) (10% mol), utilizando 1,2 eq. de acetato **143** correspondente e igual quantidade molar de TEA em refluxo de THF. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos modestos, variando dos 20% aos 60%. Tais rendimentos devem-se à dupla alquilação das hidroxisilaminas e à formação de alenos por ataque das hidroxisilaminas ao carbono terminal da ligação tripla. No **Esquema II.15** está o mecanismo proposto para a formação das *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxisilaminas. Como se pode observar, o próton acetilénico é fundamental para a reacção ocorrer. Pela estrutura **147** pode-se perceber que, caso se usasse álcoois de partida quirais, a quiralidade seria perdida pela formação do carbocátion terciário.



Esquema II.15 – Mecanismo proposto para a formação das *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxisilaminas.

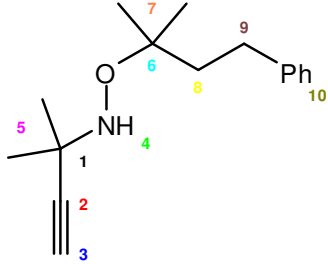
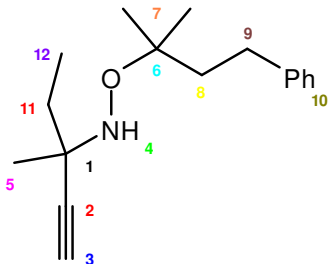
À semelhança das anteriores estratégias, o último passo desta estratégia é a adição de Michael das *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)-propargil]-hidroxisilaminas à etinil *p*-tolilsulfona. Para a *O*-alquil-hidroxisilamina não comercial (**125m**) foi necessário sintetizá-la recorrendo a adaptação de um procedimento descrito na literatura onde, após a alquilação da *N*-hidroxifalimida com 2-metil-4-fenil-2-butanol, o produto é obtido por hidrazinólise da *N*-(*terc*-alquiloxi)ftalimida com hidrato de hidrazina.⁶⁹

Na **Tabela II.15** estão compilados os dados espectroscópicos das *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)-propargil]-hidroxisilaminas (**144**).

Começando a análise pelos espectros de I.V., pode-se confirmar que os produtos obtidos têm na sua constituição o grupo propargilo pois as bandas características das deformações axiais das ligações $C\equiv C-H$ ($\approx 3307\text{ cm}^{-1}$) e das ligações $C\equiv C$ ($\approx 2107\text{ cm}^{-1}$) estão presentes em todos os espectros. Dos espectros de 1H -RMN e ^{13}C -RMN obtidos pode-se observar que, comparando cada composto com o seu análogo da **Tabela II.9** todos

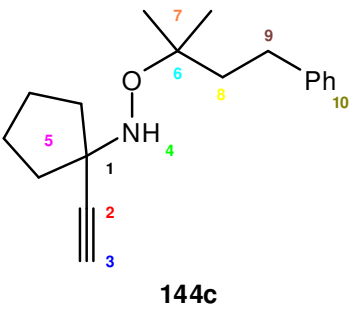
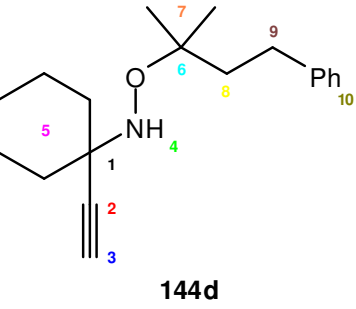
os sinais estão presentes e com desvios químicos semelhantes. A principal diferença é o aparecimento dos sinais correspondentes às diferentes substituições do carbono **C1** nos diferentes substratos e a alteração de desvio químico deste carbono para campo mais baixo de cerca de 10 ppm a 15 ppm.

Tabela II.15 – Dados espectroscópicos das *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)-propargil]-hidroxilaminas obtidas.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>144a</p>	40%	Óleo incolor	7,32 – 7,29 (2H, m, H10) 7,25 – 7,18 (3H, m, H10) 4,65 (1H, sl, H4) 2,72 – 2,68 (2H, m, H9) 2,30 (1H, s, H3) 1,89 – 1,85 (2H, m, H8) 1,39 (6H, s, H5) 1,27 (6H, s, H7)	143,0 (C10) 128,3 (C10) 128,3 (C10) 125,6 (C10) 88,7 (C2) 78,2 (C6) 69,2 (C3) 52,5 (C1) 41,9 (C8) 30,6 (C9) 27,0 (C5) 24,7 (C7)	3305 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2103 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	246,185401 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}^*$ requer 246,185790
 <p>144b</p>	36%	Sólido branco 31 °C – 32 °C	7,30 – 7,26 (2H, m, H10) 7,22 – 7,16 (3H, m, H10) 4,72 (1H, sl, H4) 2,69 – 2,65 (2H, m, H9) 2,29 (1H, s, H3) 1,86 – 1,82 (2H, m, H8) 1,73 (1H, dt, $J = 13,5 \text{ Hz} + J = 7,3 \text{ Hz}$, H11) 1,53 (1H, dt, $J = 13,5 \text{ Hz} + J = 7,3 \text{ Hz}$, H11) 1,33 (3H, s, H5) 1,24 (6H, s, H7) 1,02 (3H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, H12)	143,0 (C10) 128,3 (C10) 125,6 (C10) 87,4 (C2) 78,2 (C6) 70,5 (C3) 56,7 (C1) 41,9 (C8) 31,7 (C11) 30,6 (C9) 24,7 (C7) 24,6 (C5) 8,8 (C12)	3305 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2109 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	260,201936 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}^*$ requer 260,201440

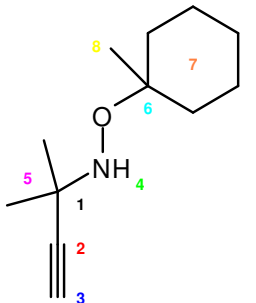
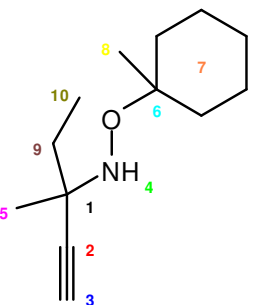
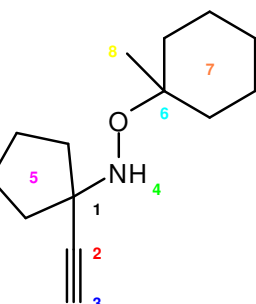
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.15 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>144c</p>	21%	Sólido branco 23 °C – 24 °C	7,30 – 7,26 (2H, m, H10) 7,22 – 7,16 (3H, m, H10) 4,64 (1H, sl, H4) 2,69 – 2,65 (2H, m, H9) 2,32 (1H, s, H3) 1,88 – 1,82 (2H + 4H, m, H5 + H8) 1,75 – 1,72 (4H, m, H5) 1,24 (6H, s, H7)	143,0 (C10) 128,3 (C10) 125,6 (C10) 88,9 (C2) 78,2 (C6) 69,5 (C3) 62,8 (C1) 41,8 (C8) 37,9 (C5) 30,6 (C9) 24,8 (C7) 24,0 (C5)	3307 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	272,201257 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}^*$ requer 272,201440
 <p>144d</p>	31%	Sólido branco 25 °C – 26 °C	7,31 – 7,23 (2H, m, H10) 7,21 – 7,16 (3H, m, H10) 4,70 (1H, sl, H4) 2,70 – 2,66 (2H, m, H9) 2,36 (1H, s, H3) 1,87 – 1,83 (2H + 2H, m, H5 + H8) 1,68 – 1,62 (6H, m, H5) 1,45 – 1,38 (2H, m, H5) 1,25 (6H, s, H7)	143,0 (C10) 128,3 (C10) 128,3 (C10) 125,5 (C10) 87,2 (C2) 78,1 (C6) 71,7 (C3) 57,3 (C1) 41,9 (C8) 35,4 (C5) 30,7 (C9) 25,7 (C5) 24,8 (C7) 22,7 (C5)	3306 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2105 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	286,217129 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}^*$ requer 286,217090

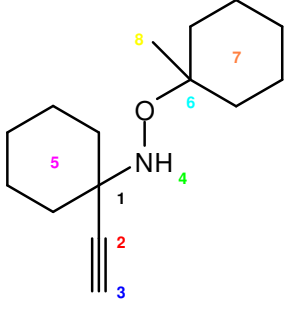
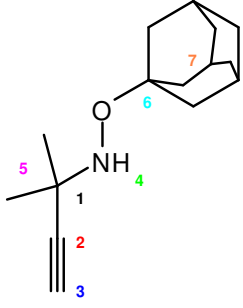
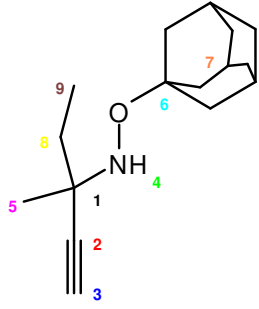
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.15 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>144e</p>	38%	Óleo amarelado	4,57 (1H, sl, H4) 2,25 (1H, s, H3) 1,70 – 1,58 (4H, m, H7) 1,39 – 1,24 (6H + 6H, m, H5 + H7) 1,14 (3H, s, H8)	88,8 (C2) 77,4 (C6) 69,0 (C3) 52,3 (C1) 35,6 (C7) 27,0 (C5) 25,9 (C7) 23,9 (C8) 22,8 (C7)	3310 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2107 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	196,170002 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}^*$ requer 196,170140
 <p>144f</p>	58%	Óleo amarelado	4,65 (1H, sl, H4) 2,26 (1H, s, H3) 1,73 – 1,68 (2H + 1H, m, H7 + H9) 1,57 – 1,50 (2H + 1H, m, H7 + H9) 1,38 – 1,31 (6H, m, H7) 1,31 (3H, s, H5) 1,14 (3H, s, H8) 1,00 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, H10)	87,0 (C2) 76,7 (C6) 69,9 (C3) 56,0 (C1) 35,2 (C7) 31,1 (C9) 25,4 (C7) 24,1 (C5) 23,6 (C8) 22,2 (C7) 8,2 (H10)	3309 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2107 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	210,185422 $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}^*$ requer 210,185790
 <p>144g</p>	34%	Sólido amarelado 30 °C – 31 °C	4,53 (1H, sl, H4) 2,24 (1H, s, H3) 1,86 – 1,75 (4H, m, H5 e/ou H7) 1,68 – 1,60 (6H, m, H5 e/ou H7) 1,55 – 1,51 (2H, m, H5 ou H7) 1,34 – 1,24 (6H, m, H5 e/ou H7) 1,10 (3H, s, H8)	89,0 (C2) 75,6 (C6) 69,3 (C3) 62,5 (C1) 37,9 (C5) 35,7 (C7) 25,9 (C7) 24,0 (C5 + C8) 22,8 (C7)	3307 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2105 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	221,177744 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ requer 221,177965

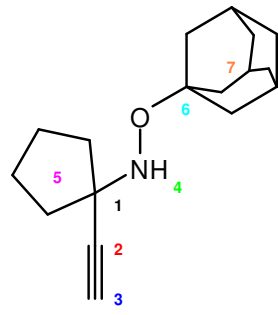
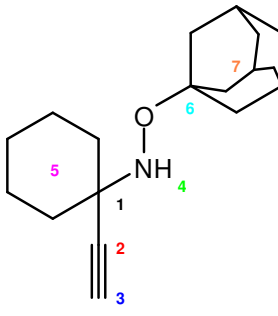
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.15 (continuação)

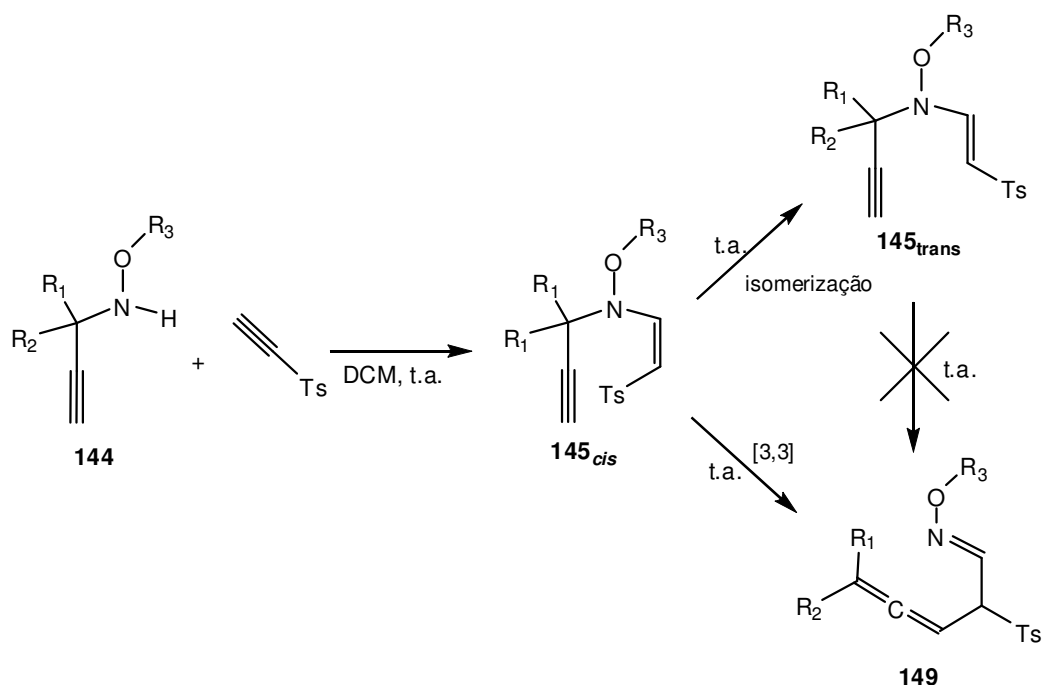
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>144h</p>	34%	Sólido amarelado 26 °C – 27 °C	4,64 (1H, sl, H4) 2,32 (1H, s, H3) 1,84 – 1,81 (2H, m, H5 ou H7) 1,69 – 1,59 (10H, m, H5 e/ou H7) 1,45 – 1,35 (8H, m, H5 e/ou H7) 1,15 (3H, s, H8)	86,9 (C2) 76,5 (C6) 71,0 (C3) 56,7 (C1) 35,2 (C5 ou C7) 34,9 (C5 ou C7) 25,4 (C5 ou C7) 25,3 (C5 ou C7) 23,5 (C8) 22,3 (C5 ou C7) 22,2 (C5 ou C7)	3308 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2107 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	236,201300 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}^*$ requer 236,201440
 <p>144i</p>	36%	Sólido amarelado 51 °C – 52 °C	4,69 (1H, sl, H4) 2,28 (1H, s, H3) 2,12 (3H, sl, H7) 1,78 (6H, sl, H7) 1,60 (6H, sl, H7) 1,34 (6H, s, H5)	88,9 (C2) 75,7 (C6) 69,2 (C3) 52,3 (C1) 41,0 (C7) 36,6 (C7) 30,5 (C7) 27,0 (C5)	3308 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2103 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	234,185745 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}^*$ requer 234,185790
 <p>144j</p>	57%	Sólido branco 57 °C – 58 °C	4,73 (1H, sl, H4) 2,29 (1H, s, H3) 2,11 (3H, sl, H7) 1,77 (6H, sl, H7) 1,69 (1H, dt, $J = 13,6 \text{ Hz} + 7,4 \text{ Hz}$, H8) 1,63 – 1,57 (6H, m, H7) 1,50 (1H, dt, $J = 13,6 \text{ Hz} + J = 7,4 \text{ Hz}$, H8) 1,30 (3H, s, H5) 1,00 (3H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, H9)	87,0 (C2) 75,1 (C6) 70,0 (C3) 56,0 (C1) 40,5 (C7) 36,1 (C7) 31,2 (C8) 30,0 (C7) 24,0 (C5) 8,3 (C9)	3307 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$)	247,193712 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ requer 247,193615

* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.15 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>144k</p>	40%	Sólido branco 82 °C – 83 °C	4,66 (1H, sl, H4) 2,32 (1H, s, H3) 2,12 (3H, sl, H7) 1,88 – 1,82 (4H, m, H5) 1,77 (6H, s, H7) 1,74 – 1,72 (4H, m, H5) 1,60 (6H, sl, H7)	89,0 (C2) 75,6 (C6) 69,5 (C3) 62,5 (C1) 41,0 (C7) 37,9 (C5) 36,6 (C7) 30,5 (C7) 24,0 (C5)	3249 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$)	259,193621 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ requer 259,193615
 <p>144l</p>	17%	Sólido branco 76 °C – 77 °C	4,72 (1H, sl, H4) 2,35 (1H, s, H3) 2,11 (3H, sl, H7) 1,85 – 1,77 (2H + 6H, m, H5 + H7) 1,66 – 1,56 (6H + 6H, m, H5 + H7) 1,39 (2H, dt, $J = 12,0 \text{ Hz} + J = 4,0 \text{ Hz}$, H5).	86,9 (C2) 75,1 (C6) 71,2 (C3) 56,6 (C1) 40,5 (C7) 36,1 (C7) 34,9 (C5) 30,1 (C7) 25,3 (C5) 22,1 (C5)	3269 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2098 ($\text{C}\equiv\text{C}$)	273,209740 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$ requer 273,209265

Após obtidas as *O*-alquil-*N*[(1,1-di-alquil)-propargil]-hidroxilaminas **144**, estas foram feitas reagir com etinil *p*-tolilsulfona. As reacções foram realizadas utilizando DCM como solvente e à temperatura ambiente e com quantidades equimolares dos dois reagentes. À semelhança dos resultados obtidos para as *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxilaminas, durante as reacções isolaram-se as enaminas *trans* (**145_{trans}**) formadas pela adição de Michael do nucleófilo ao electrófilo de Michael e os alenos **149** correspondentes ao rearranjo [3,3]-sigmatrópico do produto da adição de Michael (isómero *cis*). As reacções destes substratos foram seguidas por ¹H-RMN, onde foi possível obter informação *in-situ* sobre as espécies formadas durante o tempo de reacção. Pelo acompanhamento da reacção observa-se que a primeira espécie a formar-se é a enamina *cis* **145_{cis}** que, ou isomeriza para a enamina *trans* ou rearranja para o aleno correspondente (**Esquema II.16**).

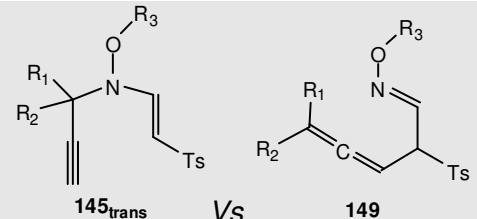
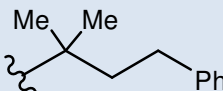


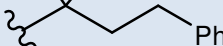
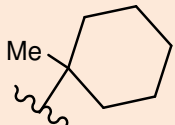




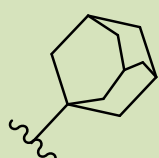






Esquema II.16 – Caminhos reaccionais nas reacções de adição de Michael de *O*-alquil-*N*[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona.

A percentagem de cada um dos produtos obtidos após o consumo completo dos materiais de partida em cada reacção está directamente relacionada com os grupos substituintes (R_1 e R_2) no carbono sp^3 do propargilo e com o grupo alquila (R_3) ligado ao oxigénio. Na **Tabela II.16**, está evidenciado como os substituintes influenciam a formação dos produtos em cada reacção. Ao contrário do observado na **Tabela II.13**, não é possível fazer uma inferência acerca da influência directa entre o volume ocupado pelos substituintes e a formação dos produtos finais. Fazendo a comparação entre as diversas reacções pode afirmar-se que os substituintes metilo, etilo e ciclo-hexilo no carbono sp^3 do propargilo (R_1 e

R₂) favorecem a formação do aleno **149**. Por sua vez, o substituinte ciclopentilo favorece a formação da enamina **145_{trans}**. Em relação ao grupo alquilo ligado ao oxigénio (R₃), a presença de um carbono terciário é responsável por percentagens da mesma ordem de grandeza entre cada conjunto de reacções.

Tabela II.16 – Percentagens finais de enamina trans (**145_{trans}**) e de aleno (**149**) em reacções de reacções de adição de Michael de *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona..

Hidroxilamina de partida	R ₁	R ₂	R ₃	 145_{trans} Vs 149
144a	Me	Me		0% 100%
144d				17% 83%
144e	Me	Me		4% 96%
144f	Me	Et		0% 98%
144g				72% 28%
144h				16% 84%
144i	Me	Me		1% 99%
144j	Me	Et		6% 94%
144k				70% 30%
144l				30% 70%

À semelhança da **Figura II.10**, foram compilados os espectros obtidos durante a reacção de Michael de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) e etinil *p*-tolilsulfona (**Figura II.12**). A sua análise mostra que, apesar da substituição a que a hidroxilamina de partida foi sujeita, o decorrer da reacção em nada foi alterado. Assim sendo, a enamina *cis* é a primeira espécie a formar-se (a azul). Passadas seis horas, os materiais de partida e as duas espécies que se formam durante a reacção – enamina *cis* e aleno – apresentam sensivelmente a mesma abundância relativa. Após dois dias de reacção não se observa a enamina *cis* que foi consumida obtendo-se 99% de aleno e 1% de enamina *trans*.

Como anteriormente, o espectro com a designação *work-up* representa a enamina *trans* (em CDCl_3) obtida do isômero *cis* após purificação cromatográfica.

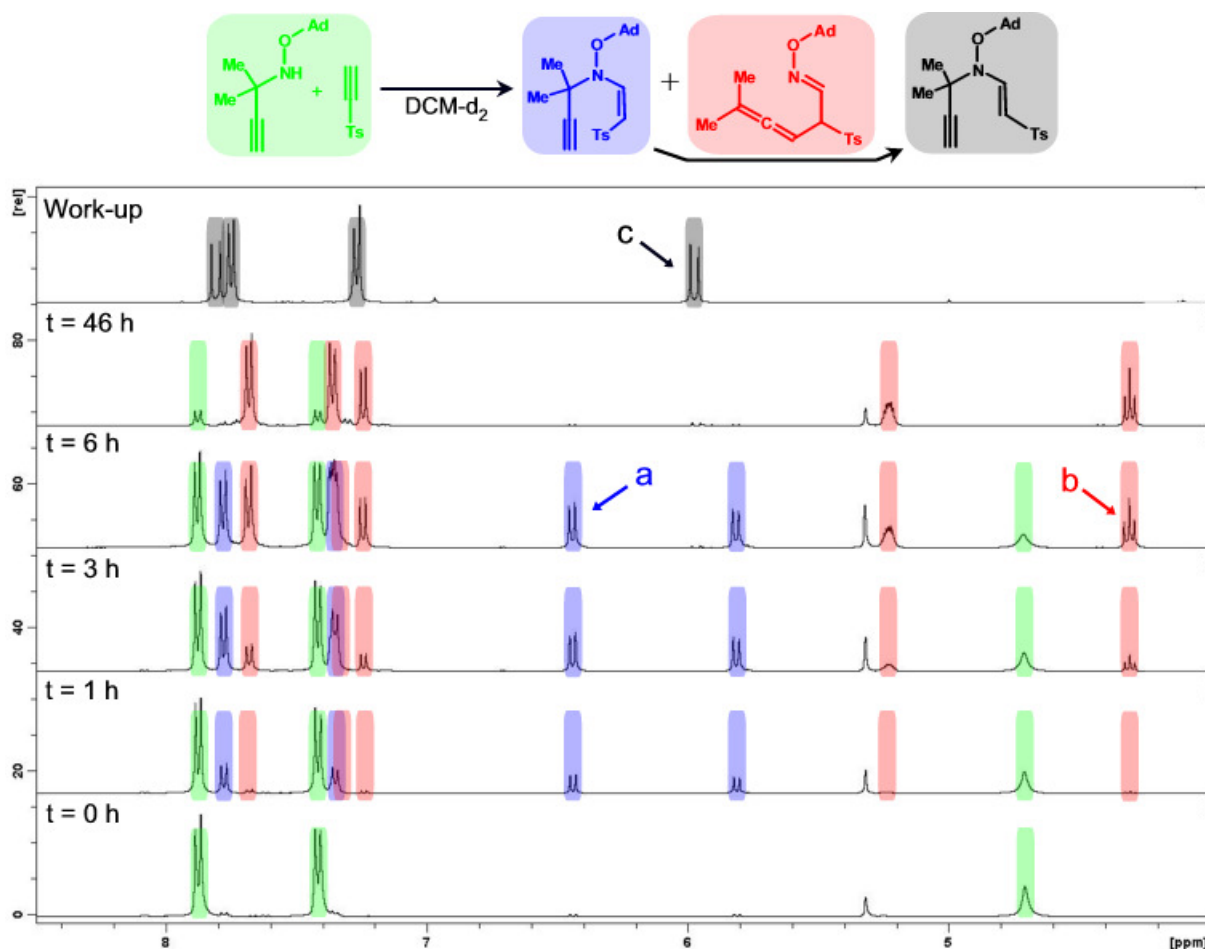


Figura II.12 – Espectros de ^1H -RMN da reação de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina e etil *p*-tolilsulfona: **a** representa a enamina *Z*, **b** representa o aleno e **c** representa a enamina *E*. As abscissas representam o tempo de reação a que os espectros foram adquiridos e o último espectro representa a enamina *E* obtida após *work-up* de uma reação contendo uma percentagem apreciável de enamina *Z* (16 h de reação).

Neste conjunto de substratos, para os cálculos da percentagem de cada espécie presente na reação ao longo foram utilizados os três sinais assinalados na **Figura II.12**, onde **a** representa a enamina *cis*, **b** representa o aleno e **c** representa a enamina *trans*.

Observando os dados espectroscópicos das enaminas obtidas (**145g**, **145i** e **145k-l**), pode-se confirmar por I.V. a formação da ligação enamina e a permanência da ligação tripla. As bandas características destes grupos funcionais e do grupo tosilo estão presentes em todos os espectros com valores muito próximos entre cada molécula e apresentam frequências dentro dos intervalos previstos pela literatura.⁷² A informação obtida pela análise dos espectros de RMN corroboram as conclusões retiradas dos espectros de I.V. De notar

que o sinal correspondente ao próton **H3** se apresenta como um singlete. Isto deve-se à substituição do carbono **C1**.

Os espectros de massa de alta resolução destes compostos estão de acordo os valores teóricos esperados. Na **Tabela II.17** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos mais relevantes das enaminas obtidas, após interrupção das reacções a tempos em que a percentagem de enamina *cis* é máxima.

Tabela II.17 – Dados físicos e espectroscópicos das (E)-O-alquil-N-[(1',1'-di-alquil)propargil]-N-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas obtidas.

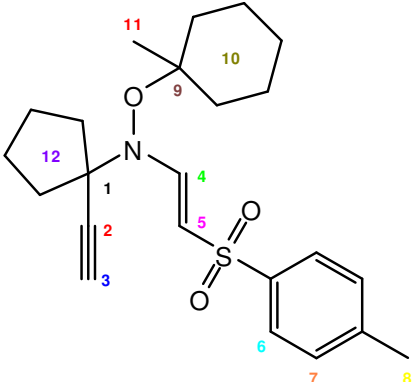
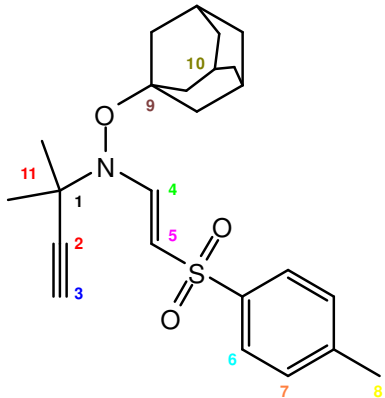
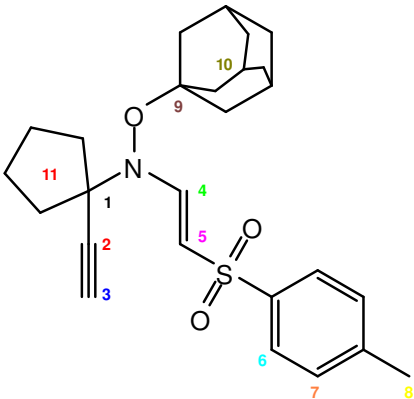
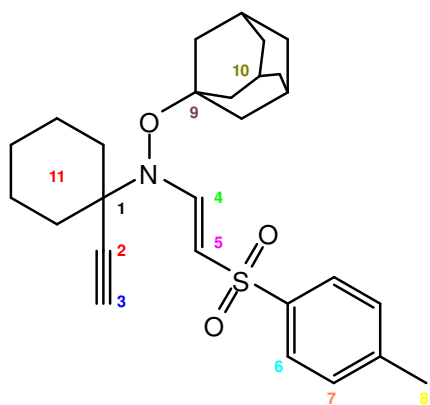
Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)	EMAR
 <p>145g</p>	55%	Sólido branco 46 °C – 48 °C	7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz, H6) 7,66 (1H, d, J = 12,5 Hz, H4) 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz, H7) 5,90 (1H, d, J = 12,6 Hz, H5) 2,42 (1H, s, H3) 2,40 (3H, s, H8) 2,03 – 2,01 (4H, m, H10 e/ou H12) 1,85 – 1,77 (4H, m, H10 e/ou H12) 1,66 – 1,48 (8H, m, H10 e/ou H12) 1,33 – 1,24 (2H, m, H10 ou H12) 1,12 (3H, s, H11)	151,6 (C4) 143,4 (Ar- C) 140,6 (Ar- C) 129,9 (C7) 127,3 (C6) 109,4 (C5) 85,5 (C2) 85,3 (C9) 73,5 (C3) 70,2 (C1) 39,0 (C10) 37,6 (C12) 25,7 (C10) 24,2 (C12) 22,9 (C10) 22,5 (C11) 21,9 (C8)	3258 (C≡C-H) 2250 (C≡C) 1614 (C=C) 1299 (SO ₂) 1140 (SO ₂)	402,210043 C ₂₃ H ₃₂ NO ₃ S requer 402,210291

Tabela II.17 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>145i</p>	62%	Óleo incolor	7,81 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H4) 7,75 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,97 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, H5) 2,46 (1H, s, H3) 2,40 (3H, s, H8) 2,09 (3H, sl, H10) 1,77 (6H, sl, H10) 1,59 – 1,50 (6H + 6H, m, H10 + H11)	150,6 (C4) 143,1 (Ar- C) 140,1 (Ar- C) 129,5 (C7) 126,9 (C6) 110,8 (C5) 85,6 (C2) 81,5 (C9) 73,1 (C3) 59,6 (C1) 41,8 (C10) 36,0 (C10) 30,9 (C10) 28,6 (C11) 27,2 (C11) 21,5 (C8)	3258 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2254 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1613 ($\text{C}=\text{C}$) 1300 (SO_2) 1140 (SO_2)	414,210500 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}^*$ requer 414,210291
 <p>145k</p>	57%	Sólido branco 75 °C – 76 °C	7,75 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,65 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,27 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 5,97 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 2,41 (1H, s, H3) 2,40 (3H, s, H8) 2,04 (3H, sl, H10) 1,78 (4H, sl, H11) 1,71 (6H + 4H, sl, H10 + H11) 1,60 – 1,51 (6H, s, H10)	151,9 (C4) 143,4 (Ar- C) 140,5 (Ar- C) 129,9 (C7) 127,3 (C6) 110,2 (C5) 85,5 (C2) 81,9 (C9) 73,5 (C3) 70,2 (C1) 42,2 (C10) 38,9 (C11) 36,4 (C10) 31,3 (C10) 23,0 (C11) 21,9 (C8)	3257 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2210 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1614 ($\text{C}=\text{C}$) 1299 (SO_2) 1140 (SO_2)	439,217228 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ requer 439,218116

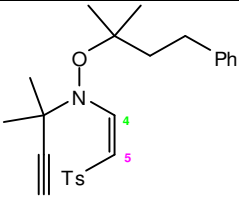
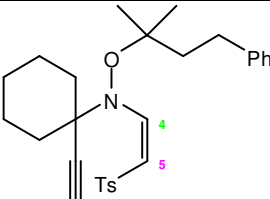
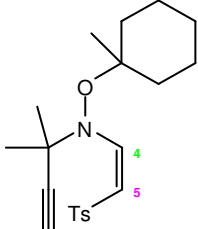
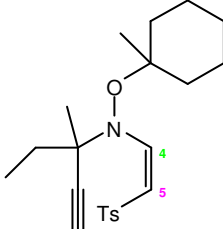
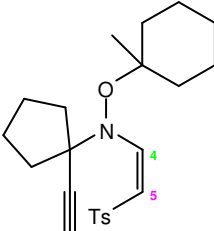
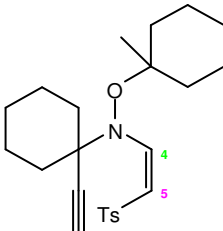
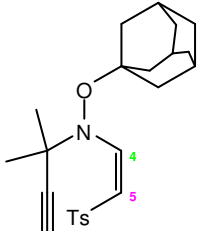
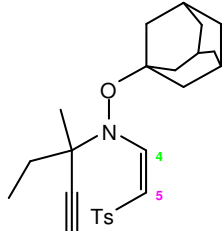
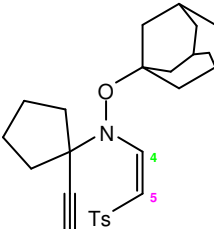
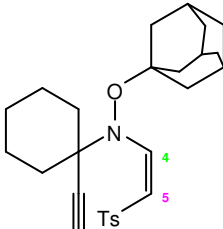
* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.17 (continuação)

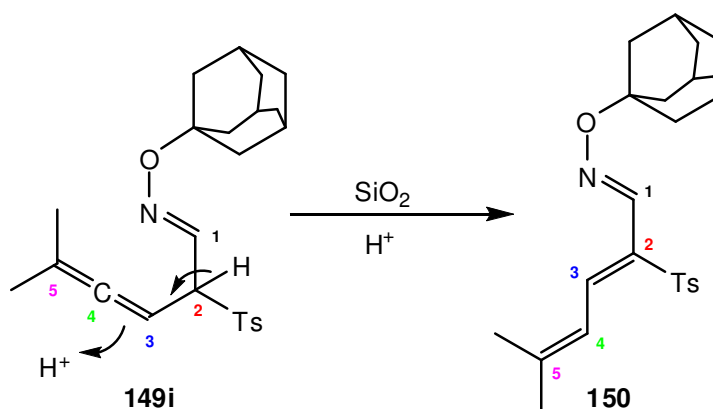
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>145I</p>	60%	Sólido branco 74 °C – 76 °C	7,88 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,75 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 5,96 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 2,55 (1H, s, H3) 2,40 (3H, s, H8) 2,10 (3H, sl, H10) 1,77 – 1,50 (12H + 10H, m, H10 + H11)	151,5 (C4) 143,5 (Ar- C) 141,4 (Ar- C) 129,8 (C7) 127,0 (C6) 109,4 (C5) 85,4 (C2) 82,8 (C9) 73,1 (C3) 70,1 (C1) 38,9 (C10) 37,5 (C10) 36,1 (C11) 31,4 (C11) 27,2 (C11) 24,0 (C10) 23,0 (C11) 21,6 (C8)	3255 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2250 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1611 ($\text{C}=\text{C}$) 1300 (SO_2) 1140 (SO_2)	453,233974 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$ requer 453,233766

Na **Tabela II.18** são apresentados os desvios químicos e respectivas constantes de acoplamento de todas as enaminas *cis* obtidas. A comparação destes valores com os valores das enaminas *trans* obtidas pode ser feita com a ajuda da **Tabela II.17**.

Tabela II.18 – Desvios químicos dos prótons enamínicos dos isômeros *cis* observados por ^1H -RMN.

Estrutura	^1H -RMN (CD_2Cl_2) δ (ppm) J (Hz)	Estrutura	^1H -RMN (CD_2Cl_2) δ (ppm) J (Hz)
 107	6,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H4) 5,89 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H5)	 109	6,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H4) 5,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H5)
 111	6,49 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H4) 5,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H5)	 113	6,51 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H4) 5,84 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H5)
 116	6,58 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H4) 5,78 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H5)	 118	6,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H4) 5,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H5)
 122	6,44 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H4) 5,81 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H5)	 126	6,45 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H4) 5,79 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H5)
 129	6,54 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H4) 5,75 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H5)	 132	6,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H4) 5,81 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H5)

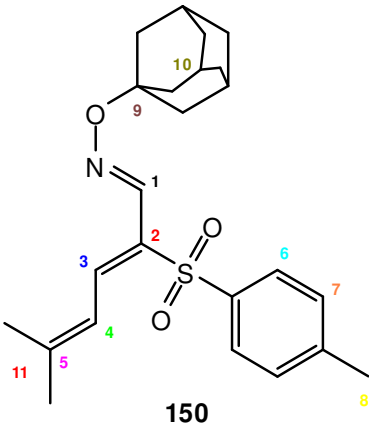
Em relação aos alenos obtidos, a principal diferença entre estes e os alenos obtidos no capítulo anterior (**138**) é a possibilidade de os purificar sem que haja degradação. O facto de estes alenos estarem substituídos no carbono terminal do aleno poderá estar na origem da estabilidade destes compostos. De realçar porém que, caso a purificação (em sílica-gel) seja feita lentamente, observa-se a isomerização do aleno **149** obtendo-se o trieno **150** (**Esquema II.17**). Para evitar a isomerização é necessário utilizar a técnica de cromatografia de coluna flash, que permite que o produto **149** permaneça o menor tempo possível em contacto com a sílica.



Esquema II.17 – Mecanismo proposto para a isomerização de *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) na presença de SiO_2 .

Para provar esta observação foi colocada uma solução de **149i** em CH_2Cl_2 sob sílica durante seis horas em agitação, obtendo-se o produto **150** de modo quantitativo. Os dados físicos e espectroscópicos de **150** estão resumidos na **Tabela II.19**. No espectro de ^1H -RMN observa-se que o grupo aleno foi destruído formando-se em seu lugar duas ligações duplas conjugadas. Esta conclusão é justificada pela passagem de duplete de **149i** para singleto em **150** do **H1**, o que mostra que o protão **H2** deixou de estar na sua vizinhança e o aparecimento de dois dupletos correspondentes aos protões **H3** e **H4** com uma constante de acoplamento entre ambos. No espectro de ^{13}C -RMN o desaparecimento do sinal com o desvio químico superior a 200 ppm mostra que **C4** perdeu o seu carácter de carbono central de um grupo aleno. A passagem para uma hibridação sp^2 de todos os carbonos (todos os carbonos apresentam desvios químicos acima dos 120 ppm) mostra que a cadeia é formada por ligações duplas conjugadas. Por sua vez, o espectro de I.V. mostra que o grupo sulfonilo se mantém intacto (bandas 1301 e 1147 cm^{-1}) e observa-se a banda correspondente à deformação axial de ligações duplas conjugadas a 1625 cm^{-1} .⁷²

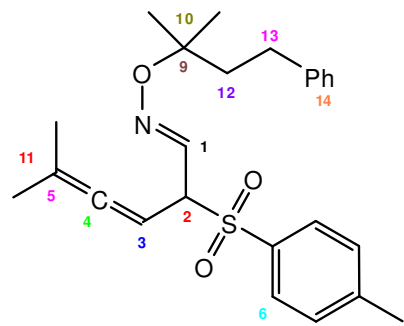
Tabela II.19 – Dados físicos e espectroscópicos de *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*Z*)-5-metil-2-tosil-hexa-2,4-dienal (**150**).

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm ⁻¹)	Análise Elementar
 150	80%	Sólido branco 169 °C – 170 °C	7,94 (1H, s, H1) 7,78 (1H, d, J = 12,0 Hz, H3) 7,76 (2H, d, J = 8,1 Hz, H6) 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz, H7) 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz, H4) 2,39 (3H, s, H8) 2,14 (3H, sl, H10) 2,01 (3H, s, H11) 1,95 (3H, s, H11) 1,73 (6H, sl, H10) 1,67 – 1,58 (6H, m, H10)	152,6 (C2) 143,8 (Ar- C) 142,9 (C5) 140,2 (C1) 138,1 (Ar- C) 136,7 (C3) 129,5 (C7) 128,0 (C6) 120,3 (C4) 81,7 (C9) 41,4 (C10) 36,3 (C10) 30,6 (C10) 27,5 (C11) 21,6 (C8) 19,3 (C11)	1625 (C=C) 1301 (SO ₂) 1147 (SO ₂)	Análise elementar calculada para C₂₄H₃₁NO₃S C, 69.70; H, 7.56; N, 3.39; O, 11.61; S, 7.75 Determinada C, 69.69; H, 7.54; N, 3.40; O, 11.61; S, 7.76

Focando a atenção na observação dos espectros de I.V. dos alenos obtidos, esta mostra que todos os compostos apresentam a banda correspondente à deformação axial da ligação C=C=C a aproximadamente 1965 cm^{-1} . Este sinal é sintomático da presença do grupo aleno nos compostos isolados. No caso dos espectros de RMN convém referir que a multiplicidade do próton **H2** (triplete) é uma evidência da formação da nova ligação C-C entre o **C2** e o **C3** durante o rearranjo sigmatrópico em todos os substratos. Devido ao desvio químico do **H1** de cada um dos produtos, pode-se afirmar que, durante a reacção de rearranjo, só se obtiveram os isómeros *E* das óximas formadas. Por sua vez a informação mais relevante no ^{13}C -RMN é o desvio químico muito característico de aleno do **C4**, que aparece em todos os compostos formados entre os 201 e 206 ppm.

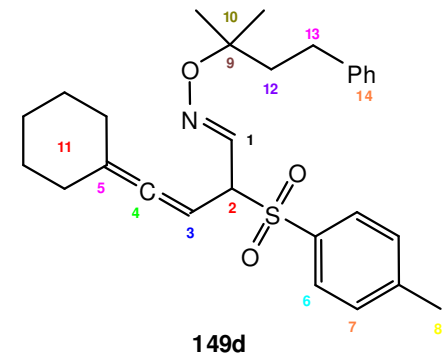
Na **Tabela II.20** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos mais relevantes dos alenos obtidos.

Tabela II.20 – Dados físicos e espectroscópicos de *O*-alquilóximas de (*E*)-5-(di-alquil)-2-tosilpenta-3,4-diena obtidas.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>149a</p>	80%	Óleo incolor	7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,34 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, H1) 7,29 – 7,24 (4H, m, H7 + H14) 7,19 – 7,13 (3H, m, H14) 5,29 – 5,25 (1H, m, H3) 4,36 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H2) 2,55 – 2,51 (2H, m, H13) 2,34 (3H, s, H8) 1,83 – 1,79 (2H, m, H12) 1,65 (3H, d, $J = 2,7$ Hz, H11) 1,60 (3H, d, $J = 2,7$ Hz, H11) 1,18 (6H, s, H10)	205,9 (C4) 144,8 (Ar-C) 142,6 (C14) 141,3 (C1) 134,4 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,3 (C6) 128,3 (C14) 125,6 (C14) 99,3 (C5) 81,1 (C9) 80,3 (C3) 66,8 (C2) 42,0 (C13) 30,2 (C12) 25,5 (C10) 25,4 (C10) 21,5 (C8) 19,9 (C11) 19,6 (C11)	1968 (C=C=C) 1317 (SO_2) 1147 (SO_2)	426,211558 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}^*$ requer 426,210291

* – Fórmula molecular do composto mais um próton ($\text{M}^+ + 1$).

Tabela II.20 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)	EMAR
 149d	60%	Sólido branco 47 °C – 48 °C	7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz, H6) 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz, H1) 7,29 – 7,24 (4H, m, H7 + H14) 7,18 – 7,12 (3H, m, H14) 5,27 (1H, d, J = 7,8 Hz, H3) 4,36 (1H, t, J = 7,8 Hz, H2) 2,55 – 2,50 (2H, m, H13) 2,34 (3H, s, H8) 2,05 (2H, sl, H11) 1,97 (2H, sl, H11) 1,81 – 1,78 (2H, m, H12) 1,59 – 1,47 (6H, m, H11) 1,18 (6H, s, H10)	202,6 (C4) 144,8 (Ar- C) 142,7 (C14) 141,4 (C1) 134,4 (Ar- C) 129,5 (C7) 129,3 (C6) 128,3 (C14) 125,6 (C14) 106,3 (C5) 81,0 (C9) 80,1 (C3) 66,9 (C2) 42,0 (C13) 30,7 (C11) 30,5 (C11) 30,2 (C12) 27,0 (C11) 25,8 (C11) 25,4 (C10) 21,5 (C8)	1968 (C=C=C) 1317 (SO ₂) 1147 (SO ₂)	466,241963 C ₂₈ H ₃₆ NO ₃ S* requer 466,241591

* – Fórmula molecular do composto mais um próton (M⁺ +1).

Tabela II.20 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
<p>149e</p>	78%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,30 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H1) 5,28 – 5,24 (1H, m, H3) 4,33 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 1,65 (3H, d, $J = 2,8$ Hz, H11) 1,61 (3H, d, $J = 2,8$ Hz, H11) 1,45 – 1,23 (10H, m, H10) 1,04 (3H, s, H12)	206,0 (C4) 144,6 (Ar-C) 141,0 (C1) 134,4 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,3 (C6) 99,3 (C5) 80,2 (C3) 80,2 (C9) 66,7 (C2) 35,9 (C10) 35,7 (C10) 25,5 (C10) 22,0 (C12) 21,6 (C8) 19,9 e 19,6 (C11)	1969 (C=C=C) 1323 (SO_2) 1147 (SO_2)	376,194144 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$ requer 376,194641
<p>149f</p>	68%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,31 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,27 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, H1) 5,39 – 5,33 (1H, m, H3) 4,34 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 1,94 – 1,89 (2H, m, H13) 1,65 (3H, s, H11) 1,59 (2H, sl, H10) 1,45 – 1,21 (8H, m, H10) 1,02 (3H, s, H12) 0,92 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, H14)	205,2 (C4) 144,7 (Ar-C) 141,2 (C1) 134,5 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,3 (C6) 105,7 (C5) 82,1 (C3) 80,1 (C9) 66,6 (C2) 35,8 (C10) 26,7 (C13) 25,5 (C10) 22,1 (C12) 21,6 (C8) 18,4 (C11) 11,9 (C14)	1964 (C=C=C) 1324 (SO_2) 1147 (SO_2)	389,202696 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ requer 389,202455

Tabela II.20 (continuação)

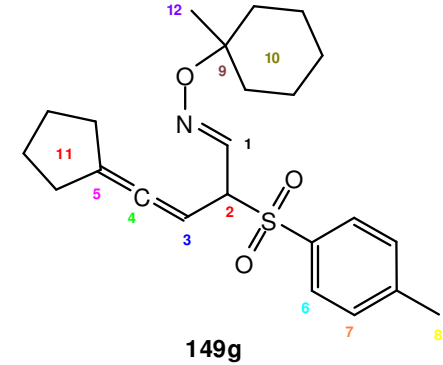
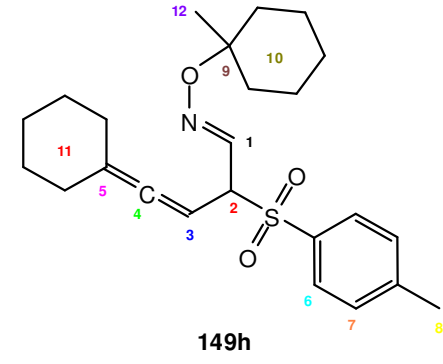
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 149g	21%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,31 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,27 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, H1) 5,37 – 5,33 (1H, m, H3) 4,35 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H2) 2,43 (3H, s, H8) 2,35 – 2,22 (4H, m, H10 e/ou H11) 1,70 – 1,56 (6H, m, H10 e/ou H11) 1,46 – 1,21 (8H, m, H10 e/ou H11) 1,05 (3H, s, H12)	201,5 (C4) 144,6 (Ar- C) 141,1 (C1) 134,5 (Ar- C) 129,5 (C7) 129,4 (C6) 107,6 (C5) 82,5 (C3) 80,2 (C9) 66,8 (C2) 35,9 (C10) 35,8 (C10) 31,1 e 31,0 (C11) 27,0 (C11) 25,5 (C10) 22,1 (C12) 21,6 (C8)	1966 (C=C=C) 1323 (SO_2) 1147 (SO_2)	401,202414 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ requer 401,202466
 149h	61%	Óleo incolor	7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,31 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,30 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H1) 5,28 – 5,26 (1H, m, H3) 4,34 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 2,06 (2H, sl, H10 ou H11) 1,99 (2H, sl, H10 ou H11) 1,57 – 1,26 (16H, m, H10 e/ou H11) 1,05 (3H, s, H12)	202,7 (C4) 144,6 (Ar- C) 141,2 (C1) 134,5 (Ar- C) 129,5 (C7) 129,3 (C6) 106,3 (C5) 80,1 (C3) 80,0 (C9) 66,7 (C2) 35,8 (C10) 30,7 e 30,6 (C11) 27,0 e 25,8 (C11) 25,6 (C10) 22,0 (C12) 21,6 (C8)	1966 (C=C=C) 1323 (SO_2) 1147 (SO_2)	416,225675 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}^*$ requer 416,225941

Tabela II.20 (continuação)

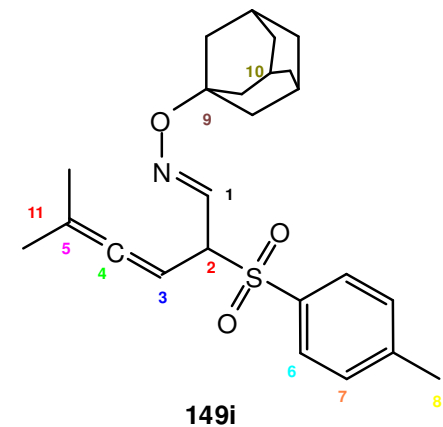
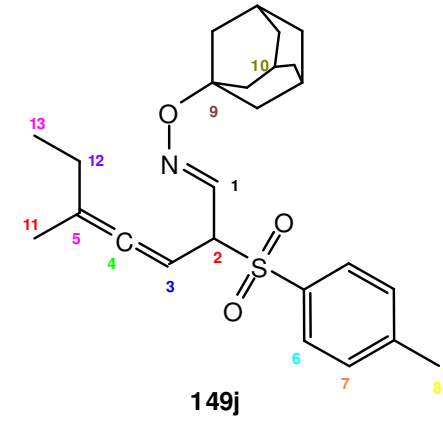
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 149i	90%	Óleo incolor	7,70 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,32 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 7,27 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, H1) 5,27 – 5,22 (1H, m, H3) 4,32 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 2,10 (3H, sl, H10) 1,72 – 1,55 (12H + 6H, m, H10 + H11)	206,0 (C4) 144,6 (Ar-C) 141,1 (C1) 134,4 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,4 (C6) 99,3 (C5) 80,2 (C3) 78,6 (C9) 66,6 (C2) 41,3 (C10) 36,3 (C10) 30,6 (C10) 21,6 (C8) 19,8 (C11) 19,7 (C11)	1969 (C=C=C) 1319 (SO_2) 1147 (SO_2)	-
 149j	70%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,24 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H1) 5,38 – 5,33 (1H, m, H3) 4,32 (1H, dt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,5$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 2,10 (3H, sl, H10) 1,90 (2H, dt, $J = 7,4$ Hz + $J = 2,8$ Hz, H12) 1,70 – 1,55 (12H + 3H, m, H10 + H11) 0,91 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, H13)	205,2 (C4) 144,6 (Ar-C) 141,3 (C1) 134,4 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,4 (C6) 105,7 (C5) 82,1 (C3) 78,5 (C9) 66,6 (C2) 41,2 (C10) 36,3 (C10) 30,6 (C10) 26,6 (C12) 21,6 (C8) 18,3 (C11) 11,9 (C13)	1962 (C=C=C) 1319 (SO_2) 1147 (SO_2)	427,218293 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ requer 427,218116

Tabela II.20 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 149k	27%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,27 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H1) 5,36 – 5,32 (1H, m, H3) 4,34 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, H2) 2,43 (3H, s, H8) 2,32 – 2,45 (4H, m, H11) 2,11 (3H, sl, H10) 1,71 – 1,56 (12H + 4H, m, H10 + H11)	201,5 (C4) 144,6 (Ar-C) 141,2 (C1) 134,5 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,5 (C6) 107,6 (C5) 82,4 (C3) 78,6 (C9) 66,8 (C2) 41,3 (C10) 36,3 (C10) 31,1 (C11) 30,9 (C11) 30,6 (C10) 27,0 (C11) 21,6 (C8)	1962 (C=C=C) 1319 (SO_2) 1147 (SO_2)	439,218206 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ requer 439,218116
 149l	38%	Óleo incolor	7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, H1) 5,27 – 5,24 (1H, m, H3) 4,33 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 2,11 (3H, sl, H10) 2,04 (2H, sl, H11) 1,97 (2H, sl, H11) 1,71 – 1,43 (12H + 6H, m, H10 + H11)	202,7 (C4) 144,6 (Ar-C) 141,2 (C1) 134,5 (Ar-C) 129,5 (C7) 129,4 (C6) 106,3 (C5) 80,0 (C3) 78,5 (C9) 66,8 (C2) 41,3 (C10) 36,3 (C10) 30,7 (CH_2) 30,6 (C10) 27,0 e 25,8 (C11) 21,6 (C8)	1966 (C=C=C) 1319 (SO_2) 1147 (SO_2)	453,234821 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$ requer 453,233766

A reacção de adição de Michael da *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) à etinil *p*-tolilsulfona foi utilizada para a realização de estudos de temperatura. Foram colocadas três reacções a diferentes temperaturas (temperatura ambiente, 4 °C e -20°C) em tubos de RMN e foram seguidas ao longo do tempo. No **Gráfico II.1** estão representados os gráficos correspondentes a cada ensaio e onde se pode observar a variação que cada espécie presente na reacção sofreu ao longo do tempo.

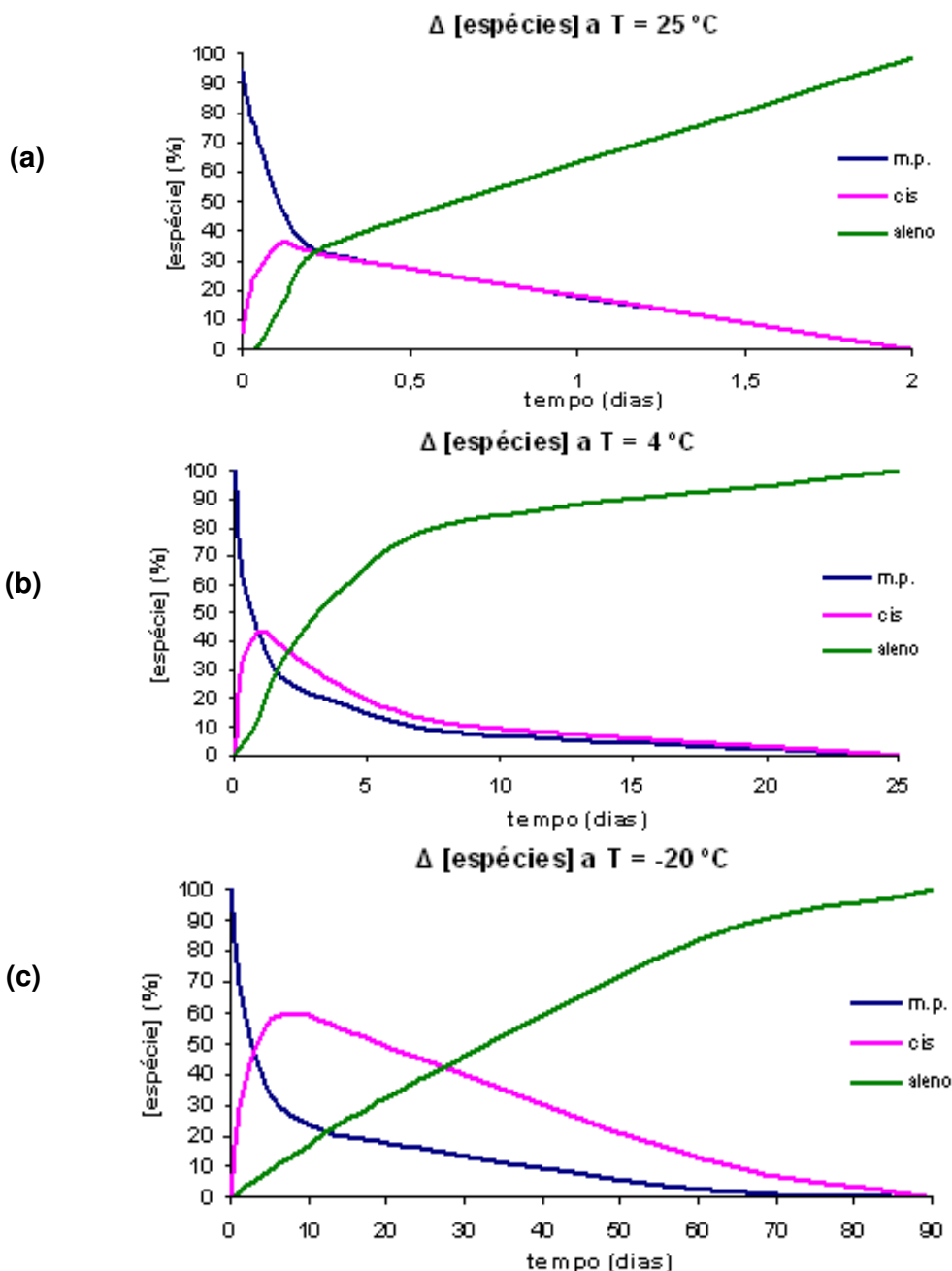
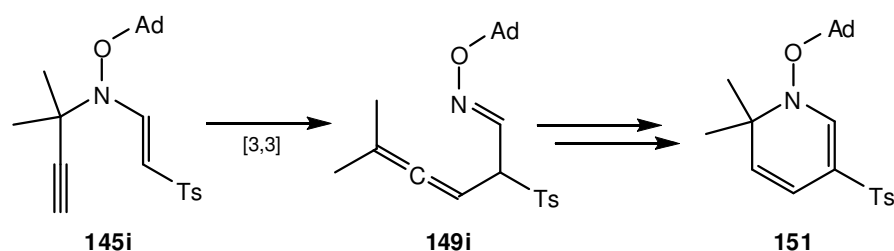


Gráfico 0.1 – Variação das concentrações relativas das espécies presentes na reacção entre a *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina à etinil *p*-tolilsulfona a diferentes temperaturas ao longo do tempo.

(a) $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) $T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) $T = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

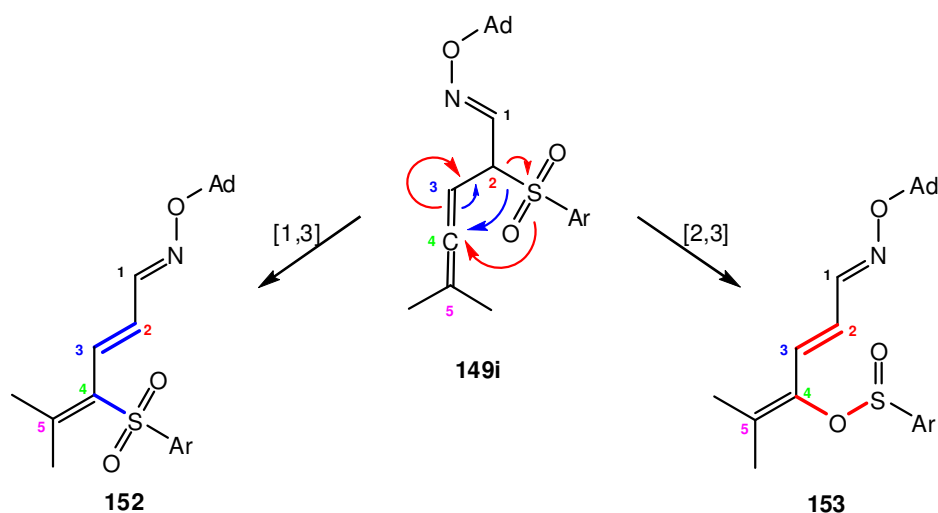
A primeira conclusão a retirar destes gráficos, quando complementados com o controlo cromatográfico, é a de que, nesta gama de temperaturas, as espécies formadas são as mesmas em todos os ensaios. Isto indica que a temperatura necessária para que ocorra rearranjo [3,3]-sigmatrópico nestes substratos (isómero *cis*) é bem inferior à temperatura ambiente. O perfil geral da variação de concentrações das espécies é idêntico para todas as temperaturas embora, a velocidade de conversão e a percentagem máxima de enamina *cis* formada são diferentes entre cada ensaio. Em relação à velocidade de conversão, é importante salientar o facto de a janela de tempo ser muito diferente em cada um dos ensaios. No primeiro gráfico (temperatura ambiente) ao fim de 2 dias a reacção estava acabada obtendo-se perto de 100% de aleno. No gráfico **b**) foram necessários 25 dias a 4 °C para se obter a mesma conversão. Por último, a -20 °C foram necessários 90 dias para se atingir o fim da reacção. Em relação à percentagem máxima de enamina *cis* formada, fazendo a comparação entre os três gráficos é possível observar que é no gráfico **c**) (reacção a menor temperatura) que se obtém o máximo de concentração de enamina *cis* ($\approx 60\%$). Esta observação mostra que a variação de temperatura altera as velocidades de adição de Michael e de rearranjo de maneira diferente. Apesar de serem ambas bastante alteradas, a velocidade da reacção de rearranjo sofre uma diminuição maior do que a reacção de Michael. Esta diferença de desaceleração entre as reacções faz com que a taxa de formação da enamina *cis* seja maior do que o seu consumo na reacção seguinte, acabando por se acumular. Nos gráficos **a**) e **b**) nota-se que as velocidades de consumo de material de partida (—) e de enamina *cis* (—) são muito semelhantes após se atingir o ponto de intercepção entre as duas linhas. A diminuição de velocidade de formação de aleno está também bem visível se se comparar a evolução da sua concentração durante as três reacções (—). O menor declive no gráfico **c**) nos primeiros momentos da reacção mostra que a formação de aleno é mais constante ao longo do tempo e não tem um aumento muito rápido como o que se observa nos dois primeiros gráficos. Sabendo deste estudo que a maneira de aumentar a concentração de enamina na reacção é diminuindo a temperatura e relembrando o que foi referido anteriormente (**Esquema II.10**), se se parar a reacção e provocar a isomerização da enamina *cis* (*work-up*) obtêm-se como produto maioritário da reacção a enamina *trans*.

A enamina **145i** foi utilizada como material de partida para os estudos de aquecimento posterior deste tipo de substratos. O facto de estes substratos não possuírem protões no carbono sp^2 do grupo propargilo torna-os quimicamente distintos dos compostos **134** (**Esquema II.11**). Em particular no caso da enamina **145i**, não há possibilidade de ocorrer a aromatização do substrato para a formação da piridina substituída. Esta impossibilidade força a molécula **149i** a tomar outro caminho reaccional.



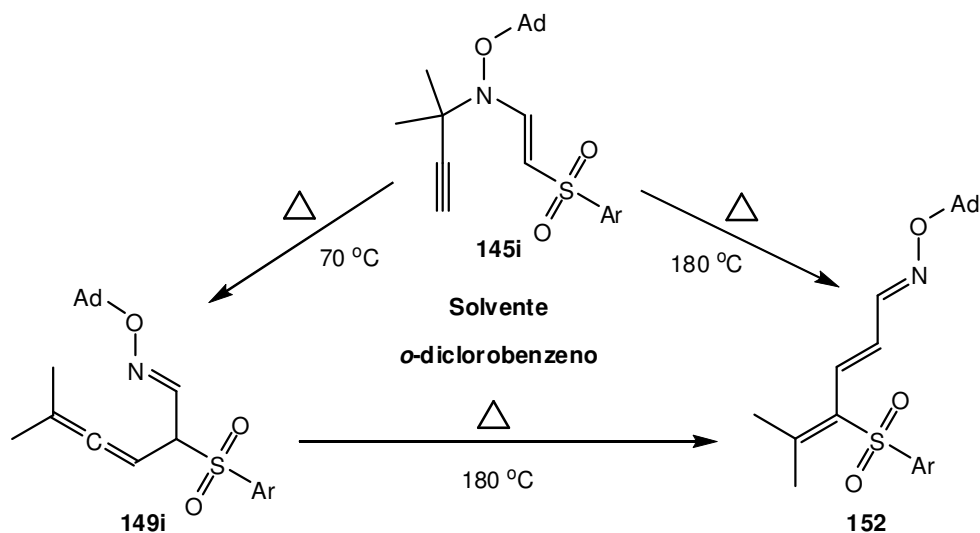
Esquema II.18 – Impossibilidade de aromatização devido aos grupos substituintes.

Após o aquecimento de **145i** a refluxo de *o*-diclorobenzeno (180 °C) obteve-se um produto. A primeira informação importante retirada do seu espectro de ^1H -RMN é a alteração da posição do grupo tosilo na molécula. Observam-se constantes de acoplamento entre o próton **H2** e os prótons **H1** ($J = 9,7 \text{ Hz}$) e **H3** ($J = 16,1 \text{ Hz}$), o que implica a deslocação do grupo tosilo do carbono **C2** para o carbono **C4**. Outra informação importante é obtida pelo espectro de ^{13}C -RMN, onde, e à semelhança do composto **150**, os cinco carbonos da cadeia formada na sequência do rearranjo [3,3]-sigmatrópico apresentam desvios químicos característicos de carbonos insaturados ($> 125 \text{ ppm}$). Com esta informação propõem-se duas estruturas possíveis resultantes de dois caminhos reacionais distintos (**Esquema II.19**). Ambos os caminhos passam por um rearranjo [3,3]-sigmatrópico inicial levando à formação de **149i**. Seguidamente um de dois caminhos é seguido: através de um rearranjo [1,3]-sigmatrópico promove-se a migração [1,3] do grupo tosilo do carbono **C2** para o carbono **C4** (**152**) ou, através de um rearranjo [2,3]-sigmatrópico transforma-se o grupo sulfonilo em grupo sulfinilo (**153**). Das duas possibilidades, optou-se por sugerir a estrutura **152**. A razão para a escolha baseou-se na análise do espectro de I.V. onde se pode observar o conjunto de duas bandas características do grupo sulfonilo a 1301 (SO_2) e a 1146 (SO_2). Estas duas bandas deverão corresponder às deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo SO_2 presente no grupo tosilo.⁷¹



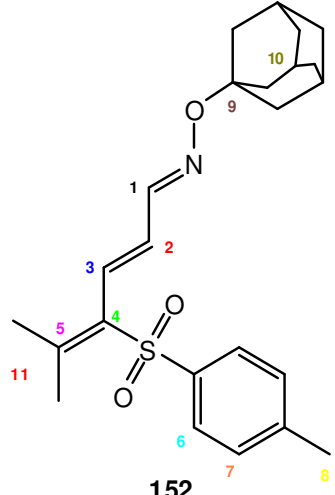
Esquema II.19 – Possíveis caminhos reaccionais para o consumo do aleno *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**).

Para provar que o produto **152** é obtido passando pelo aleno **149i**, o material de partida **145i** foi aquecido em *o*-diclorobenzeno a 70 °C. Ao fim de 8 dias a esta temperatura obteve-se **149i** com 50% de rendimento. Este, após isolado e caracterizado, foi aquecido a 180 °C, obtendo-se o produto **152** ao fim de 15 min. com um rendimento de 90%. No **Esquema II.20** está representada esquematicamente as etapas que os substratos **145** sofrem quando aquecidos a diferentes temperaturas.



Esquema II.20 – Produtos de aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i**).

Tabela II.21 – Dados físicos e espectroscópicos de O-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-4-tosil-hexa-2,4-dienal (**152**).

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>152</p>	70%	Óleo amarelado	7,76 (1H, d, J = 9,7 Hz, H1) 7,70 (2H, d, J = 8,0 Hz, H6) 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz, H7) 6,45 (1H, d, J = 16,1 Hz, H3) 6,29 (1H, dd, J = 16,1 Hz + J = 9,7 Hz, H2) 2,42 (3H, s, H8) 2,25 (3H, s, H11) 2,18 (3H, sl, H10) 1,97 (3H, s, H11) 1,85 (6H, sl, H10) 1,65 (6H, m, H10)	149,9 (C4) 148,9 (C1) 143,8 (Ar- C) 139,0 (Ar- C) 135,2 (C5) 130,1 (C2) 129,6 (C3) 127,3 (C7) 125,5 (C6) 78,4 (C9) 41,5 (C10) 36,3 (C10) 30,6 (C10) 25,7 (C11) 22,3 (C11) 21,6 (H8)	1597 (C=C) 1301 (SO_2) 1146 (SO_2)	413,203059 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ requer 413,202466

Como conclusões dos estudos efectuados com as *O*-alquil-*N*-[(1',1'-di-alquil)propargil]-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas destacam-se:

- O produto cinético (enamina *cis*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico à temperatura ambiente, obtendo-se como produto o aleno correspondente (**Esquema II.16**).
- O produto termodinâmico (enamina *trans*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona é obtido por isomerização do isómero *cis* durante a reacção ou durante a sua purificação. Devido à sua maior estabilidade, este não rearranja à temperatura ambiente mas a 70 °C (**Esquema II.16**).
- Os grupos substituintes nas hidroxilaminas iniciais têm um papel importante na percentagem final dos produtos formados. À excepção do grupo ciclopentilo (R_1 e R_2), todos os restantes favorecem a formação dos alenos correspondentes (**Tabela II.16**).
- Observa-se a formação de alenos a -20 °C, mostrando que a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico pode ocorrer a temperaturas abaixo da temperatura ambiente.
- A purificação dos alenos formados após o rearranjo [3,3]-sigmatrópico é sensível ao tempo de contacto com o SiO_2 utilizado nas colunas de cromatografia. Tempos excessivos de contacto provocam a isomerização dos alenos, levando a formação de trienos (**Esquema II.17**).
- Prova-se que, por aquecimento gradual de **145i**, se obtém o produto **152** por via de **149i**. Pelo mecanismo proposto, a formação do produto **152** é o primeiro exemplo de migração [1,3] de um grupo tosilo (**Esquema II.20**).

II.2. Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos *N*-amino-3-aza-Cope

O segundo capítulo desta dissertação é dedicado ao estudo de sistemas de rearranjo *N*-amino-3-aza-Cope. Sabe-se que, em sistemas susceptíveis de sofrerem rearranjos onde a diferença é o átomo ligado ao azoto do sistema, as energias necessárias para os rearranjos ocorrerem variam com a natureza do átomo em causa. Para compostos com a estrutura base como os representados na **Figura II.13**, o efeito do átomo substituinte é inversamente proporcional à electronegatividade do mesmo. Quanto maior a electronegatividade do átomo menor a energia necessária para que haja rearranjo. Isto deve-se à maior capacidade do átomo mais electronegativo atrair para si a carga, diminuindo a densidade de carga no azoto pertencente ao sistema 3-aza-Cope, tornando-o formalmente mais positivo.

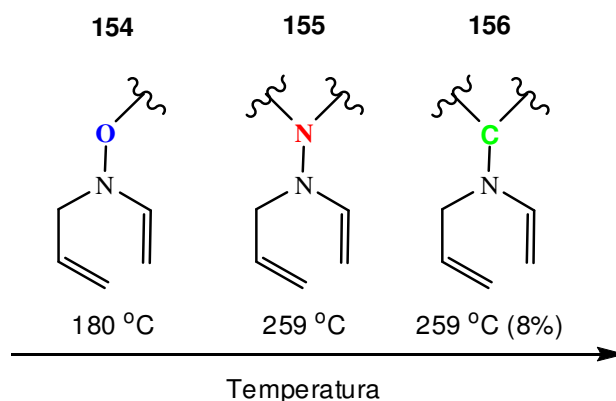


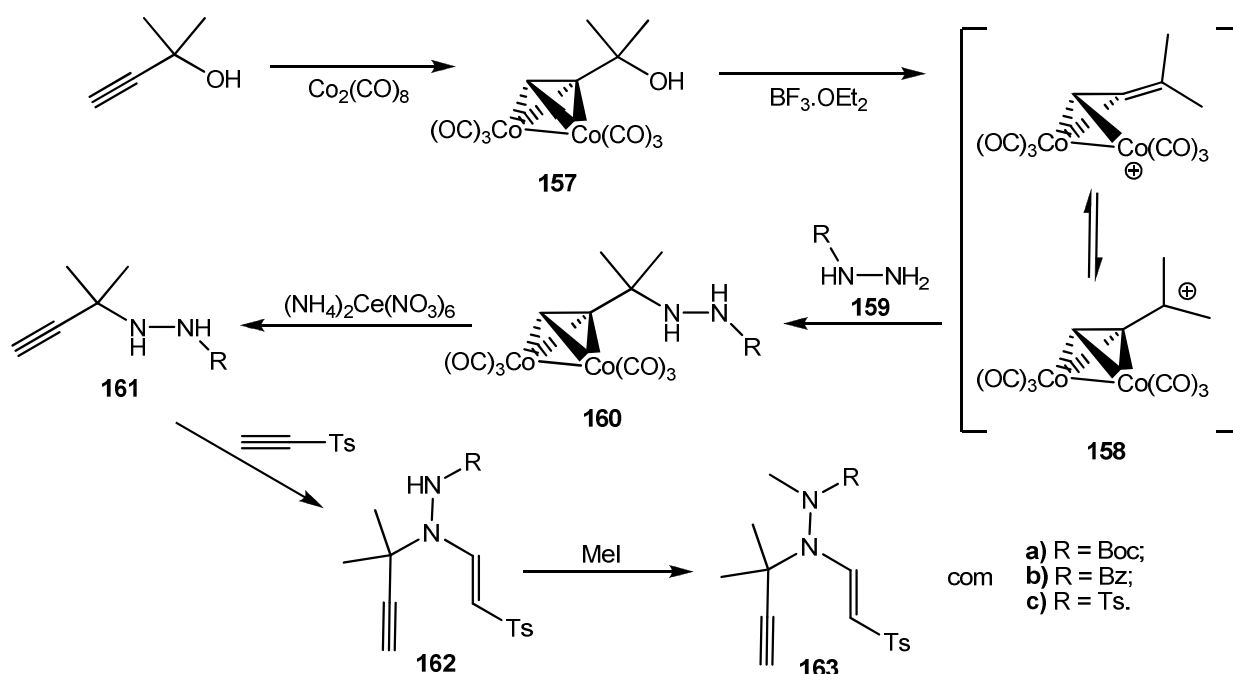
Figura II.13 – Efeito do substituinte na posição 3 do sistema de rearranjo 3-aza-Cope.⁶⁷

Tendo esta informação como base, pensou-se em estudar o efeito da mudança do átomo de oxigénio por um átomo de azoto em substratos com grupos propargilo.

II.2.1. Derivados de hidrazinas acíclicas

O primeiro passo para efectuar os estudos foi a síntese dos sistemas de rearranjo *N*-amino-3-aza-Cope. Assim, foram tentados sintetizar alguns substratos seguindo uma estratégia de síntese onde o passo chave envolveria a alquilação utilizando o procedimento de Nicholas.⁸¹ O uso da reacção de Nicholas foi necessário pois decidiu-se que o grupo

propargilo dos sistemas de rearranjo devia estar dissubstituído no carbono sp^3 . Esta escolha prendeu-se com a maior estabilidade do possível produto de rearranjo (aleno) e com a possibilidade de poder estudar a catálise da reacção de rearranjo utilizando base (**Esquema I.27**), pois assim só o protão acetilénico tem características ácidas. A reacção de Nicholas consiste na adição de um nucleófilo a um complexo formado por um alcino e o hexacarbonilo dicobalto $[Co_2(CO)_8]$. Este complexo permite estabilizar a carga positiva gerada no carbono α à ligação tripla após o tratamento do complexo com um ácido de Lewis. A utilização da reacção de Nicholas permite a propargilação das hidrazinas, impossibilitando o ataque nucleófilo das mesmas no carbono terminal da ligação tripla, o que impede a formação dos alenos correspondentes. No **Esquema II.21** está representada a estratégia de síntese seguida para obtenção dos sistemas *N*-amino-3-aza-Cope.



Esquema II.21 – Estratégia de síntese para a obtenção de sistemas *N*-amino-3-aza-Cope.

O procedimento para a alquilação das hidrazinas de partida (**159**) passa pela geração prévia da espécie **157** “in situ” por adição de octacarbonilo dicobalto $[Co_2(CO)_8]$ ao álcool propargílico adequado e tratamento desta com $BF_3 \cdot OEt_2$ levando à formação da espécie electrófila **158**. Das três hidrazinas utilizadas só na *N*-tosil-hidrazina é que se observou a propargilação pretendida. Uma das possíveis explicações para esta observação pode ser a labilidade dos grupos BOC e benzoílo em condições ácidas. Como neste procedimento se utiliza um ácido de Lewis, este poderá provocar a hidrólise destes grupos protectores. No caso da *N*-tosil-hidrazina obteve-se o produto **160c** com um rendimento

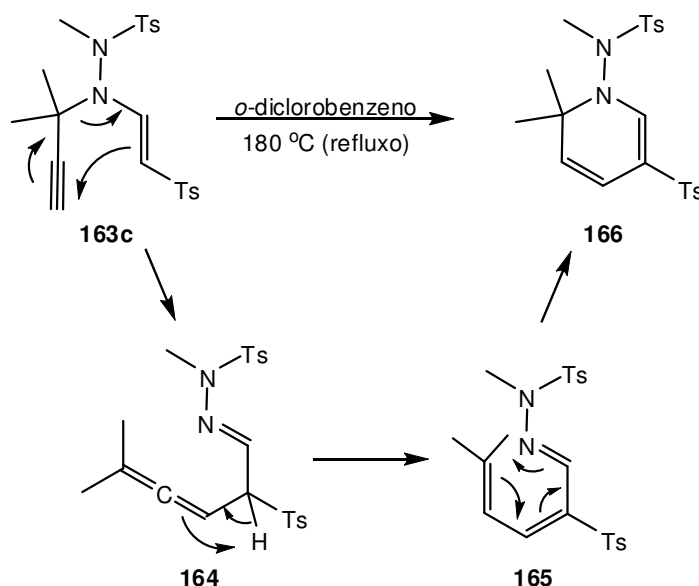
aceitável (80%) devido à estabilidade do grupo sulfonamida em condições ácidas. Utilizando nitrato de cério e amónio $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ em excesso foi possível recuperar a ligação tripla por descomplexação do hexacarbonilo dicobalto. A adição de Michael de **161c** a etinil *p*-tolilsulfona ocorre sem que ocorra o rearranjo [3,3]-sigmatrópico da enamina *cis*, obtendo-se somente no final a enamina *trans* **162c**. O rendimento desta reacção é baixo (47%) mas, se se tiver em conta o material de partida recuperado no final, o rendimento da reacção é quantitativo. A metilação necessária para se obter o composto **163c** foi conseguida usando iodeto de metilo como agente metilante. Assim a molécula obtida possui apenas um protão susceptível de ser abstraído em condições básicas, o protão acetilénico.

Passando à análise dos dados espectroscópicos dos compostos obtidos (**Tabela II.22**), e começando pelo **160c**, podem observar-se no respectivo espectro de I.V. as bandas 2093 cm^{-1} , 2053 cm^{-1} e 2023 cm^{-1} correspondentes às moléculas de monóxido de carbono complexadas com os átomos de cobalto, para além da banda a 3233 cm^{-1} correspondente às vibrações das ligações N-H da molécula. Em relação ao espectro de ^1H -RMN deste composto, a informação mais relevante é o desvio químico do protão acetilénico (**H3**) a 6,15 ppm. Este desvio é anormalmente elevado para um protão acetilénico, só justificado pela desblindagem (de aproximadamente de 4 ppm) provocada pelos átomos de cobalto do complexo. Outra informação a retirar é a presença dos sinais correspondentes ao grupo tosilo, que prova a presença deste grupo na molécula obtida. O produto **161c**, obtido através da descomplexação do grupo propargilo, apresenta no espectro de I.V. a banda correspondente à deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ a 3300 cm^{-1} . A ausência das bandas correspondentes às moléculas de monóxido de carbono entre 2100 e 2000 cm^{-1} é uma observação clara do desaparecimento do complexo formado anteriormente. Pode-se também observar duas bandas características do grupo tosilo a 1321 e 1160 cm^{-1} . Em relação ao espectro de ^1H -RMN, o desvio químico do protão **H3** (2,33 ppm) mostra que este deixou de sentir a presença do metal do complexo, apresentando agora desvios químicos mais concordantes com a literatura para protões com as mesmas características químicas.⁷¹ O resultado da espectrometria de massa de alta resolução está de acordo com o composto sugerido.

Da análise dos espectros de I.V. e RMN da enamina obtida após a adição de Michael (**162c**) pode-se afirmar que a reacção ocorreu e que se obteve o isómero *trans*. Começando pelo espectro de I.V., observa-se dois conjuntos de bandas correspondentes a dois grupos tosilo distintos. As bandas correspondentes ao grupo propargilo também estão presentes mostrando que não ocorreu rearranjo nas condições da reacção. Por fim, observa-se a banda que corresponde à ligação dupla da enamina conjugada com um grupo electro-atractor a 1615 cm^{-1} . No espectro de ^1H -RMN é novamente possível observar que existem dois grupos tosilo distintos na molécula pois existem dois conjuntos de sinais *orto* e *meta*

dos anéis aromáticos (nos **H6**, **H7** e **H10**, **H11**) para além dos dois singletos dos grupos metilo (nos **H8** e **H12**). Pela constante de acoplamento entre os dois prótons enamínicos ($J_{\text{H4-H5}} = 12,9 \text{ Hz}$) pode-se afirmar que a olefina apresenta uma geometria *trans*. A metilação do composto **162c** é comprovada pelo desaparecimento da banda N-H no espectro de I.V. do produto final (**163c**), pelo aparecimento de um singlete a 3,14 ppm (**H13**) no espectro de ^1H -RMN (desvio químico de acordo com a literatura para um grupo alquila ligado a um azoto),⁷² pelo aparecimento de um novo sinal a 35 ppm (**C13**) no espectro de ^{13}C -RMN e o resultado da espectrometria de massa de alta resolução está de acordo com a estrutura proposta.

O resumo dos dados físicos e espectroscópicos mais relevantes dos compostos discutidos anteriormente é apresentado na **Tabela II.22**. Após obtido o composto **163c**, este foi submetido ao procedimento de aquecimento a 180 °C em *o*-diclorobenzeno. O produto obtido durante a reacção (67% de rendimento) resulta de três transformações em cascata. Este tipo de comportamento foi também observado em substratos anteriores (rever **Esquema II.11**) aquando dos seus isolamentos. No início, o composto **163c** sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico obtendo-se o aleno **164** que, por sua vez, isomeriza para o trieno **165** por deslocamento de protão. Por fim, a terceira transformação é a electrociclização intramolecular de **165**, obtendo-se desde modo o produto **166**. Este composto pelo facto de possuir dois grupos metilo no carbono **C1**, não permite a formação da piridina correspondente por eliminação do substituinte ligado ao azoto do anel como nos casos dos compostos **138** (**Esquema II.11**). No **Esquema II.22** estão representados esquematicamente as transformações do composto **163c** durante o aquecimento a 180 °C.



Esquema II.22 – Mecanismo proposto para a formação de *N*-metil-*N'*-[2,2-dimetil-5-tosil-1(2*H*)]-*N*-(*p*-tolilsulfonil)di-hidropiridina (**166**).

Tabela II.22 – Produtos intermediários na síntese de *N*-metil-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-[2,2-dimetil-5-tosil-1(2*H*)]piridina.

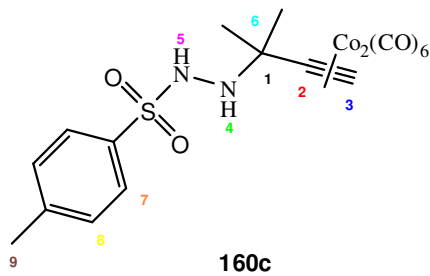
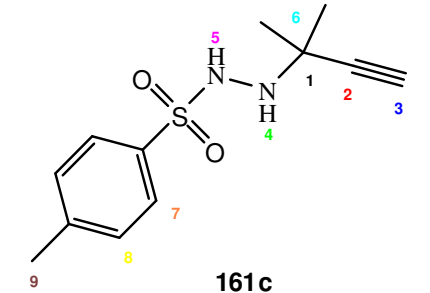
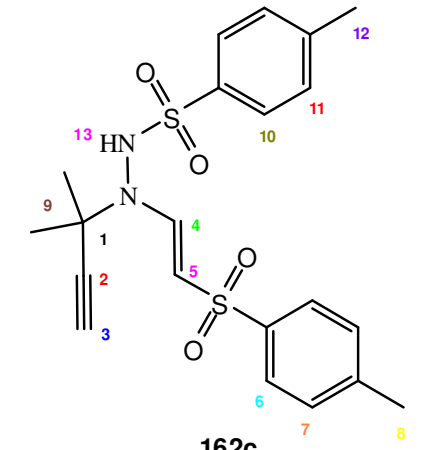
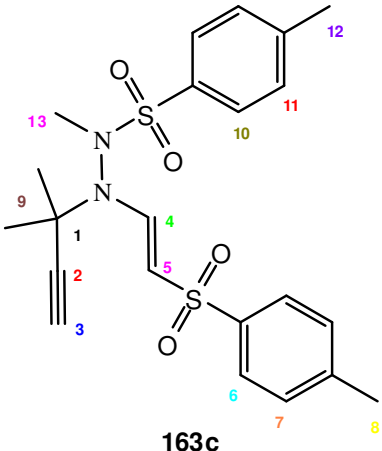
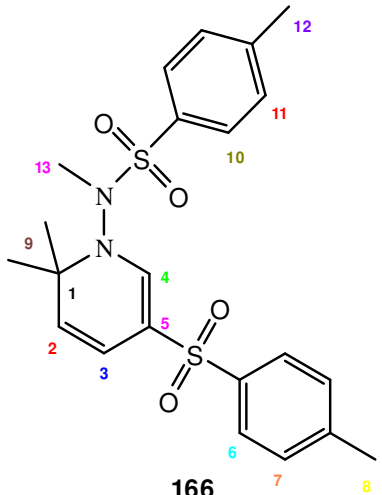
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR ou m/z (IE)
 <p>160c</p>	82%	Sólido vermelho 288 °C – 290 °C	7,79 (2H, sl, H7) 7,28 (2H, sl, H8) 6,15 (1H, sl, H3) 5,87 (1H, sl, H5) 3,27 (1H, sl, H4) 2,48 (3H, sl, H9) 1,32 (6H, sl, H6)	-	3233 (N-H) 2093 (C=O) 2052 (C=O) 2023 (C=O)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (IE): 370 (3); 326 (5); 214 ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 20); 143 (33); 91 (C_7H_7^+ , 100); 67 (C_5H_7^+ , 75).
 <p>161c</p>	87%	Sólido amarelo 124 °C – 126 °C	7,81 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H8) 5,98 (1H, s, H5) 3,55 (1H, sl, H4) 2,43 (3H, s, H9) 2,33 (1H, s, H3) 1,20 (6H, s, H6)	143,8 (Ar- C) 135,2 (Ar- C) 129,4 (C8) 128,3 (C7) 86,6 (C2) 71,3 (C3) 52,6 (C1) 26,7 (C6) 21,6 (C9)	3300 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 3264 (N-H) 3234 (N-H) 1321 (SO_2) 1160 (SO_2)	252,093845 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requer 252,093250
 <p>162c</p>	47%	Óleo incolor	7,78 (1H, d, $J = 12,9$ Hz, H4) 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,57 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H10) 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,08 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H11) 6,18 (1H, s, H13) 5,04 (1H, d, $J = 12,9$ Hz, H5) 2,54 (1H, s, H3) 2,45 (3H, s, H8) 2,30 (3H, s, H12) 1,63 (3H, s, H9) 1,48 (3H, s, H9)	146,3 (C4) 144,8 (Ar- C) 143,2 (Ar- C) 139,5 (Ar- C) 136,0 (Ar- C) 129,8 (C11) 129,6 (C7) 127,6 (C6) 126,9 (C10) 106,3 (C5) 84,3 (C2) 74,1 (C3) 60,2 (C1) 30,3 e 29,7 (C9) 21,6 (C8) 21,5 (C12)	3255 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 3192 (N-H) 2109 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1615 (N-C=C) 1285 (SO_2) 1164 (SO_2) 1138 (SO_2)	433,125576 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^*$ requer 433,126723

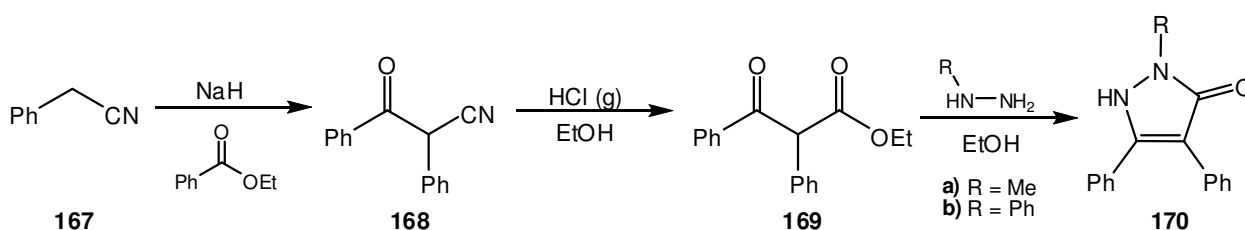
Tabela II.22 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>163c</p>	75%	Sólido branco 161 °C – 163 °C	7,57 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,52 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H10) 7,41 (1H, d, $J = 13,1$ Hz, H4) 7,31 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 6,94 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H11) 4,53 (1H, d, $J = 13,1$ Hz, H5) 3,14 (3H, s, H13) 2,52 (1H, s, H3) 2,47 (3H, s, H8) 2,31 (3H, s, H12) 1,74 (3H, s, H9) 1,70 (3H, s, H9)	144,5 (Ar- C) 143,4 (C4) 143,0 (Ar- C) 140,1 (Ar- C) 136,0 (Ar- C) 129,9 (C11) 129,6 (C7) 127,6 (C6) 127,0 (C10) 103,7 (C5) 85,8 (C2) 73,1 (C3) 59,2 (C1) 35,0 (C13) 29,7 e 28,2 (C9) 21,6 (C8) 21,6 (C12)	3270 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2109 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1617 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1297 (SO_2) 1162 (SO_2) 1138 (SO_2)	447,142707 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^*$ requer 447,141226
 <p>166</p>	67%	Óleo amarelado	7,70 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H7) 7,60 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H10) 7,38 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H6) 7,29 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H11) 6,49 (1H, s, H4) 5,91 (1H, d, $J = 9,7$ Hz, H3) 5,15 (1H, d, $J = 9,7$ Hz, H2) 3,18 (3H, s, H13) 2,50 (3H, s, H8) 2,43 (3H, s, H12) 1,44 (3H, s, H9) 1,25 (3H, s, H9)	145,5 (Ar- C) 143,3 (Ar- C) 139,6 (C4) 139,5 (Ar- C) 132,6 (Ar- C) 130,3 (C11) 129,7 (C7) 128,7 (C6) 126,7 (C2 e C10) 116,2 (C3) 112,1 (C5) 61,9 (C1) 41,5 (C13) 28,0 e 27,0 (C9) 21,8 (C8) 21,6 (C12)	1627 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1286 (SO_2) 1151 (SO_2)	446,13397 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ requer 446,13340

A estrutura proposta no esquema anterior para o composto **166** tem por base a análise dos dados espectroscópicos obtidos para o mesmo. No espectro de I.V. observa-se a banda correspondente à ligação enamina conjugada com o grupo tosilo a 1627 cm^{-1} . Este valor está próximo do valor da mesma enamina presente no material de partida (**163c**) que apresenta a banda a 1617 cm^{-1} . A diferença de 10 cm^{-1} poderá dever-se à passagem da enamina para uma estrutura mais rígida pois, com a ciclização tornou-se parte de um anel de 6 membros. As bandas correspondentes aos dois grupos tosilo presentes na molécula apresentam frequências muito próximas entre si, o que provoca o aparecimento de apenas um conjunto de bandas a 1286 e 1151 cm^{-1} respectivamente. A hipótese de um dos grupos tosilo ter abandonado a molécula durante a reacção levantada pelo aparecimento de apenas um conjunto de bandas características no I.V. é posta de parte pela análise dos espectros de RMN do composto. No ^1H -RMN, observam-se os dois conjuntos de sinais dos prótons aromáticos correspondentes aos prótons *orto* e *meta* de cada grupo tosilo. O aparecimento de dois singletos a 2,43 e 2,50 ppm correspondentes a dois metilos de grupos tosilo suporta tal conclusão. O principal suporte para a estrutura do composto obtido é a observação das alterações sofridas pelos sinais correspondentes aos prótons **H3**, **H4** e **H5** do material de partida. No produto **166**, o sinal do próton **H4** apresenta-se como um singleto, o que difere do duplete que se observa no composto **163c**. Esta alteração mostra que o próton **H5** do material de partida deixou de estar em posição α ao próton **H4** no composto final. O próton **H3** que se apresentava como um singleto no material de partida, após a reacção, apresenta-se como um duplete com uma constante de acoplamento de 9,7 Hz e um desvio químico de 5,91 ppm. Esta alteração mostra que o próton que estava ligado ao carbono **C5** (o próton **H5** no composto **163c**) passou a estar ligado ao carbono **C2** (o próton **H2** no composto **166**). Pelo desvio químico de **H2** (5,15 ppm) e **H3** pode-se afirmar que ambos são prótons ligados a carbonos sp^2 . A constante de acoplamento entre eles dá a informação de que existem duas ligações dupla distintas e conjugadas. No espectro de ^{13}C -RMN, para além dos quatro carbonos com desvios químicos característicos de carbonos sp^2 ($> 112\text{ ppm}$ e $< 140\text{ ppm}$)⁷² que correspondem às duas ligações duplas, observa-se que o carbono **C1** sofre uma desblindagem de 2 ppm após a reacção. Esta pequena desblindagem está de acordo com a estrutura sugerida pois o carbono continua a estar ligado ao mesmo hetero-átomo, mudando apenas a ordem de ligação que se encontra em posição α a si, passando de um alcino a um alceno. O resultado da espectrometria de massa de alta resolução está de acordo com o composto sugerido.

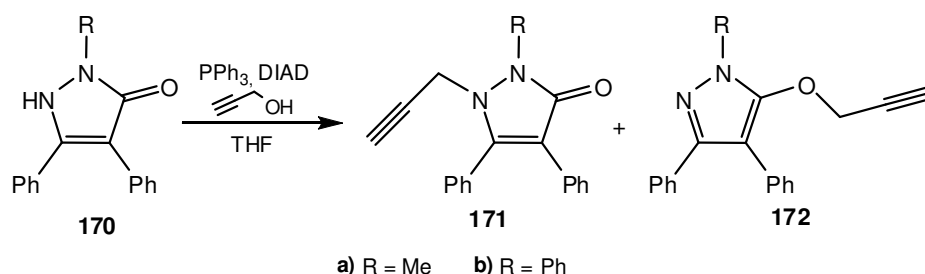
II.2.2. Derivados de hidrazinas cíclicas (pirazolonas)

Para além dos estudos efectuados dos derivados de hidrazinas acíclicos foram sintetizados compostos derivados de hidrazinas cíclicas com o intuito de compreender a sua reactividade em relação aos rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Para tal foram sintetizadas dois derivados de pirazolonas utilizando a estratégia anteriormente seguida por Glória,⁶⁷ representada no **Esquema II.23**.



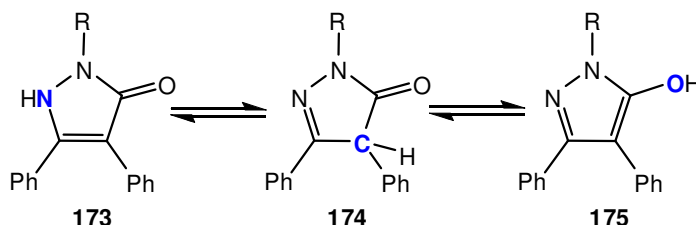
Esquema II.23 – Estratégia de síntese para a obtenção de pirazolonas (170).

A estratégia passou pela benzoilação do cianeto de benzilo comercial utilizando benzoato de etilo como fonte do grupo acilo e promovida por hidreto de sódio. No segundo passo o grupo nitrilo foi hidrolisado na presença de HCl e o ácido formado no processo foi esterificado na sequência, obtendo-se o β-ceto-éster **169**. O passo final para a obtenção das pirazolonas foi a formação do anel de cinco membros por ataque nucleófilo da hidrazina aos dois carbonilos do β-ceto-éster de partida. Esta reacção foi realizada a refluxo de etanol. Após a síntese das pirazolonas foi necessário propargilar o átomo de azoto livre do anel com o objectivo de obter composto com um sistema π susceptível de sofrer rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Para tal recorreu-se ao método de Mitsunobu,⁸² utilizando o álcool propargílico como material de partida. No **Esquema II.24** estão representados os dois produtos obtidos após a reacção.



Esquema II.24 – Produtos da reacção de Mitsunobu entre pirazolonas e álcool propargílico.

A justificação para a obtenção de dois produtos na reacção anterior prender-se-á com o facto de as pirazolonas existirem como uma mistura de tautómeros (**Esquema II.25**). O facto de só se obterem dois dos três produtos deve-se à falta de nucleófilia do átomo de carbono (estrutura **174**) relativamente aos dois hetero-átomos da molécula, o azoto no caso da estrutura **173** e o oxigénio na estrutura **175**.



Esquema II.25 – Tautómeros de pirazolonas.

A elucidação das estruturas dos dois produtos foi levada a cabo utilizando as informações espectroscópicas obtidas para cada uma das substâncias. Começando pela análise dos espectros de RMN dos compostos é possível observar uma diferença nos desvios químicos dos protões e carbonos do grupo propargilo entre as duas espécies. A principal diferença está no grupo metileno dos dois compostos. Devido ao facto do grupo metileno estar ligado covalentemente a dois hetero-átomos distintos faz com que seja no CH_2 onde se sinta a maior diferença. Para o composto **171**, onde o grupo propargilo está ligado ao átomo de azoto, observa-se um desvio químico de aproximadamente 4,10 ppm para os protões e de aproximadamente de 40,0 ppm para o carbono. Para o composto **172**, onde o grupo propargilo está ligado ao átomo de oxigénio, observa-se um desvio químico de 4,40 ppm para os protões e de 61,0 ppm para o carbono (**Figura II.14**).

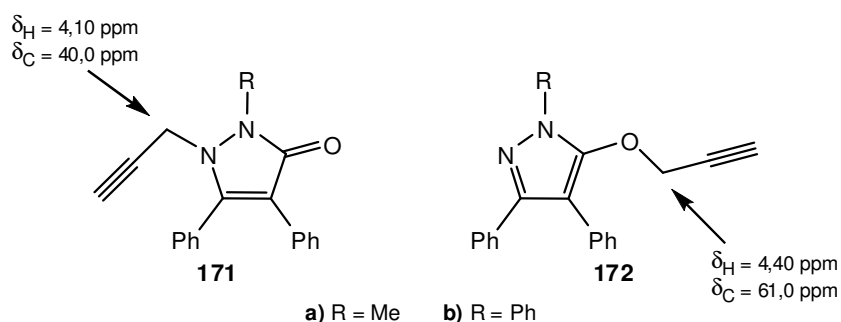
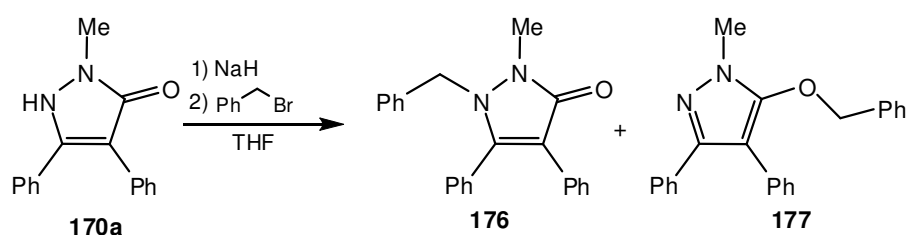


Figura II.14 – Diferença de desvios químicos do CH_2 do grupo propargilo entre os dois compostos.

Esta diferença deve-se à maior electronegatividade do átomo de oxigénio quando comparado com o átomo de azoto. O facto de tornar a ligação C-O mais polarizada para o

seu lado, o átomo de oxigénio desblinda o grupo metileno, fazendo que os sinais dos seus átomos apareçam a campos mais baixos quando comparados com os seus análogos do composto **171**. No que diz respeito ao espectro de I.V., a diferença entre os dois compostos é a presença do banda correspondente à vibração da ligação carbonilo. No caso dos compostos propargilados no átomo de azoto observa-se uma banda intensa a aproximadamente a 1655 cm^{-1} correspondente ao carbonilo de amida. No caso dos compostos propargilados no átomo de oxigénio não se observa esta banda como seria de esperar mas observa-se uma outra banda a aproximadamente 1710 cm^{-1} . Esta banda presente nos dois compostos obtidos (**172a** e **172b**) levou a reavaliar as estruturas propostas pois, e tendo em consideração a literatura, bandas com estes valores de frequência de vibração são atribuídas a grupos carbonilo. Para dissipar dúvidas na atribuição das estruturas propostas foram sintetizados os compostos **176** e **177** (**Esquema II.26**). O facto de apresentarem o mesmo tipo de estrutura relativamente ao anel pirazolona poderia trazer mais consistência aos resultados obtidos caso se observassem o mesmo tipo de observações espectroscópicas.



Esquema II.26 – Produtos de benzilação de pirazolonas utilizando NaH como base.

Assim, após obtidos os compostos, foi possível confirmar que se observava uma banda a 1643 cm^{-1} corresponde ao grupo carbonilo no composto **176** e que se observava uma banda a 1710 cm^{-1} que se presume corresponder à ligação C=C conjugada do grupo enol-éter do composto **177**. Esta sugestão está assente na premissa de que a vibração de ligações duplas C=C absorvem a frequências perto dos 1600 cm^{-1} e que, devido à conjugação e rigidez (devido ao anel), façam com que a ligação se torne menos forte, o que provocaria o deslocamento desta frequência para números de onda mais elevados, podendo chegar aos 1700 cm^{-1} . De salientar também que tanto os desvios químicos dos prótons benzílicos bem como o do carbono benzílico apresentam valores coerentes com os obtidos nos produtos de propargilação discutidos anteriormente. Na **Tabela II.23** estão resumidos todos os dados físicos e espectroscópicos dos compostos.

Tabela II.23 – Produtos obtidos na alquilação de pirazolonas.

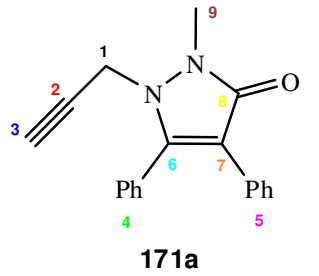
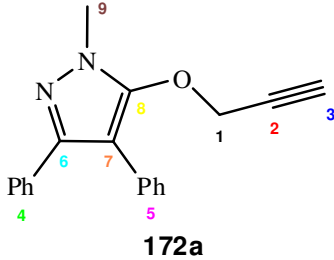
Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR
 171a	65%	Sólido branco 123 °C – 124 °C	7,47 – 7,34 (6H, m, H4 + H5) 7,24 – 7,15 (4H, m, H4 + H5) 4,14 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, C1) 3,49 (3H, s, H9) 2,21 (1H, t, $J = 2,0$ Hz, H3)	165,5 (C8) 152,7 (C6) 130,4 (C4 ou C5) 130,0 (C4 ou C5) 129,4 (C4 ou C5) 129,0 (C4 ou C5) 129,0 (C4 ou C5) 128,7 (C4 ou C5) 127,9 (C4 ou C5) 126,7 (C4 ou C5) 115,2 (C7) 75,4 (C2) 74,5 (C3) 39,0 (C1) 29,2 (C9)	3279 (C≡C-H) 2109 (C≡C) 1651 (C=O)	288,126523 C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O requer 288,126263
 172a	35%	Óleo incolor	7,46 – 7,43 (2H, m, H5) 7,34 – 7,22 (8H, m, H4 + H5) 4,40 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, C1) 3,86 (3H, s, H9) 2,49 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, H3)	149,8 (C6) 147,5 (C8) 133,7 (C4 ou C5) 132,0 (C4 ou C5) 129,6 (C4 ou C5) 128,5 (C4 ou C5) 128,1 (C4 ou C5) 127,8 (C4 ou C5) 127,4 (C4 ou C5) 126,8 (C4 ou C5) 105,6 (C7) 77,7 (C2) 76,7 (C3) 61,0 (C1) 34,6 (C9)	3289 (C≡C-H) 2123 (C≡C) 1725 (C=C)	288,126219 C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O requer 288,126263

Tabela II.23 (continuação)

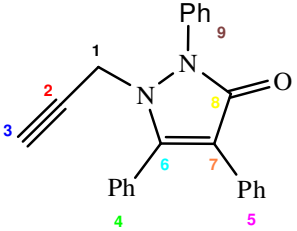
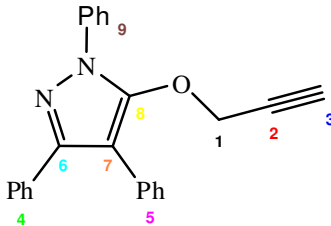
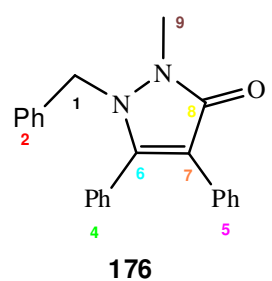
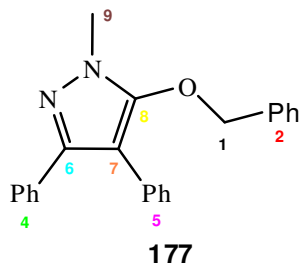
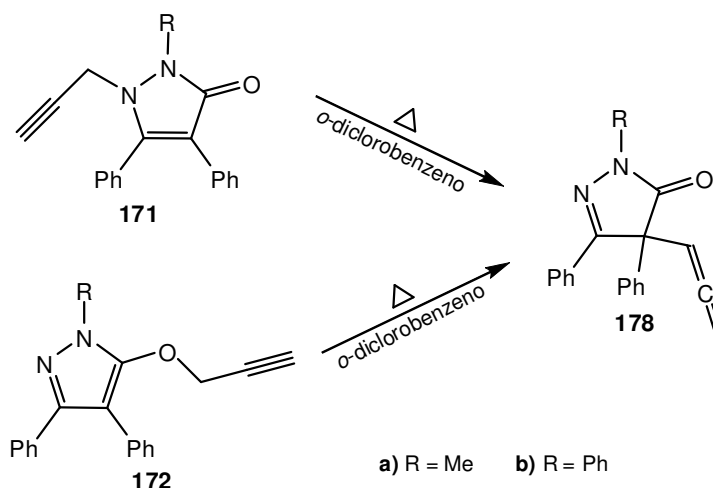
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})
 <p>171b</p>	35%	Óleo amarelo	7,65 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, H9) 7,52 – 7,41 (8H, m, H4 + H5 + H9) 7,33 – 7,19 (5H, m, H4 + H5 + H9) 4,03 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, H1) 2,16 (1H, t, $J = 2,2$ Hz, H3)	164,6 (C8) 154,9 (C6) 134,8 (C9) 130,2 (C4 ou C5) 130,1 (C4 ou C5) 129,5 (C4 ou C5) 129,2 (C4 ou C5) 129,0 (C4 ou C5) 129,0 (C4 ou C5) 128,0 e 127,0 (C9) 126,6 (C4 ou C5) 123,5 (C9) 116,6 (C7) 74,6 (C2) 74,1 (C3) 40,6 (C1)	3298 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1667 (C=O)
 <p>172b</p>	35%	Óleo amarelo	7,91 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H5) 7,58 – 7,30 (13H, m, H4 + H5 + H9) 4,40 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H1) 2,36 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H3)	149,5 (C6) 149,0 (C8) 138,5 (C9) 133,3 (C4 ou C5) 131,6 (C4 ou C5) 129,9 (C4 ou C5) 128,9 (C4 ou C5) 128,5 e 128,0 (C9) 128,1 (C4 ou C5) 127,7 (C4 ou C5) 127,1 (C4 ou C5) 126,8 (C4 ou C5) 122,8 (C9) 107,9 (C7) 77,1 (C2) 76,8 (C3) 61,0 (C1)	3291 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2125 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1713 (C=C)

Tabela II.23 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR
 176	44%	Óleo incolor	7,44 – 7,34 (7H, m, H2 + H4 + H5) 7,26 – 7,11 (6H, m, H2 + H4 + H5) 6,95 – 6,93 (2H, m, H2) 4,74 (2H, s, H1) 3,41 (3H, s, H9)	164,9 (C8) 151,0 (C6) 134,7 (C2) 131,0 (C4 ou C5) 129,9 (C4 ou C5) 129,8 (C4 ou C5) 129,2 (C4 ou C5) 129,1 (C4 ou C5) 128,7 e 128,6 (C2) 128,1 (C2) 127,9 (C4 ou C5) 126,9 (C4 ou C5) 126,2 (C4 ou C5) 111,0 (C7) 51,3 (C1) 29,7 (C9)	1643 (C=O)	340,157910 C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O requer 340,157563
 177	55%	Sólido branco 140 °C – 142 °C	7,46 – 7,22 (15H, m, H2 + H4 + H5) 4,77 (2H, s, H1) 3,63 (3H, s, H9)	150,6 (C6) 147,5 (C8) 135,6 (C2) 133,9 (C4 ou C5) 132,4 (C4 ou C5) 129,9 (C4 ou C5) 128,7 (C2) 128,6 (C2) 128,5 (C2) 128,5 (C4 ou C5) 128,1 (C4 ou C5) 127,8 (C4 ou C5) 127,4 (C4 ou C5) 126,7 (C4 ou C5) 105,5 (C7) 75,7 (C1) 34,1 (C9)	1710 (C=C)	340,158530 C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O requer 340,157563

Com o objectivo de provocar o rearranjo, os dois compostos propargilados foram aquecidos a 180°C. Após 10 minutos de aquecimento, tanto os compostos **171** como os compostos **172** rearranjaram obtendo-se para cada conjunto o mesmo produto, o aleno correspondente à migração da cadeia propargilica para o carbono α ao grupo carbonilo com a correspondente reorganização das ligações duplas (**Esquema II.27**).



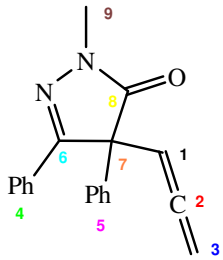
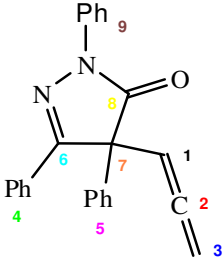
Esquema II.27 – Aquecimento das duas formas das pirazolonas propargiladas.

Relembre-se porém que, apesar do produto de ambos os compostos ser igual, o tipo de rearranjo ocorrido em cada reacção é diferente. Para a reacção dos compostos **171** a formarem os compostos **178** está em jogo um rearranjo 3-aza-Cope enquanto a reacção dos composto **172** a formarem os composto **178** observa-se um rearranjo de Claisen. Esta diferença está, de alguma forma, espelhada nos tempos de reacção e rendimentos obtidos. No caso das reacções de Claisen os tempos de reacção e rendimentos foram, respectivamente, mais baixos (10 minutos) e mais elevados (>90%). No caso das reacções 3-aza-Cope os tempos de reacção e rendimentos foram, respectivamente, mais altos (até 1 hora) e mais modestos (<72%). Estas diferenças podem-se justificar pela maior estabilidade oferecida à molécula por um rearranjo de Claisen pois, durante o qual, forma-se um grupo carbonilo que, por si só, torna a molécula muito mais estável. Por outras palavras, a força motriz para ocorrer a transformação é maior nos rearranjos de Claisen do que nos rearranjos 3-aza-Cope.

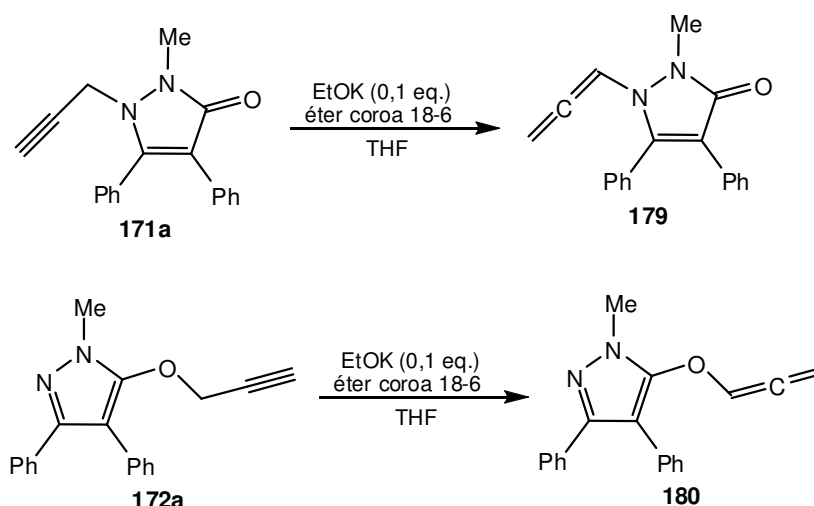
Fazendo a análise da informação espectral dos produtos obtidos pode-se confirmar a presença do grupo aleno nestes, tanto por I.V. como por RMN (**Tabela II.24**). No caso dos espectros de I.V. pode-se facilmente identificar a banda característica da deformação axial das ligações C=C=C do aleno a aproximadamente 1950 cm⁻¹. Estes valores estão de acordo com os valores tabelados na literatura.⁷² Em relação ao espectros de ¹H-RMN observa-se

que os dois prótons aromáticos (**H5**) *orto* passaram a apresentar um desvio químico mais desblindado sendo possível observar o seu sinal como um duplete separado do multiplete que corresponde aos restantes prótons aromáticos. Este deve-se à nova proximidade do grupo aleno que se encontra agora ligado ao mesmo carbono, provocando assim a desblindagem destes por efeito de cone das duas ligações duplas sucessivas. De referir também que os desvios químicos dos três prótons presentes no aleno apresentam valores concordantes com a literatura e acoplam entre si com valores de constantes de acoplamento igualmente conformes. No espectro de ^{13}C -RMN o facto de maior relevância é o desvio químico do carbono central do aleno que apresenta um valor característico para este tipo de grupo funcional acima dos 200 ppm. Pela espectrometria de massa de alta resolução pode-se afirmar que os produtos das reacções de rearranjo são isómeros de posição dos seus materiais de partida pois apresentam a mesma massa.

Tabela II.24 – Produtos do aquecimento dos produtos de propargilação de pirazolonas.

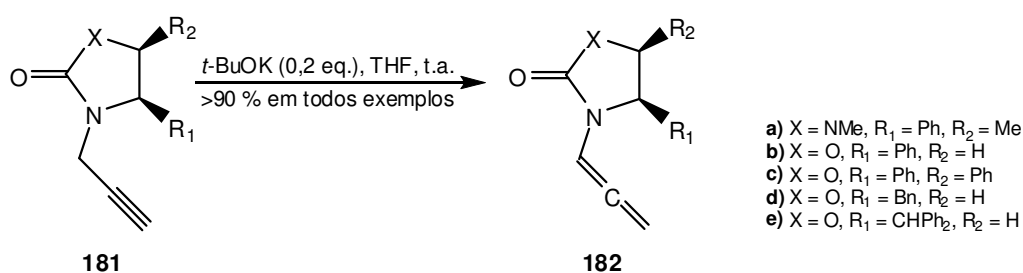
Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>178a</p>	<p>3-aza-Cope 1 h 35%</p> <p>Claisen 10 min. 90%</p>	<p>Sólido branco</p> <p>146 °C – 147 °C</p>	<p>7,56 (2H, d, $J = 7,0$ Hz, H5) 7,37 – 7,26 (8H, m, H4 + H5) 5,79 (1H, t, $J = 6,6$ Hz, H1) 4,90 (1H, dd, $J = 11,6$ Hz + $J = 6,6$ Hz, H3) 4,74 (1H, dd, $J = 11,6$ Hz + $J = 6,6$ Hz, H3) 3,45 (3H, s, H9)</p>	<p>208,9 (C2) 174,5 (C8) 158,8 (C6) 136,1 (C4 ou C5) 129,9 (C4 ou C5) 129,2 (C4 ou C5) 128,4 (C4 ou C5) 128,2 (C4 ou C5) 127,0 (C4 ou C5) 89,1 (C1) 79,1 (C3) 60,1 (C7) 31,8 (C9)</p>	<p>1956 (C=C=C) 1714 (C=O)</p>	<p>288,126455</p> <p>$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ requer 288,126263</p>
 <p>178b</p>	<p>3-aza-Cope 10 min. 72%</p> <p>Claisen 10 min. 100%</p>	<p>Óleo incolor</p>	<p>8,07 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H9) 7,70 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H5) 7,47 – 7,23 (11H, m, H4 + H5 + H9) 5,90 (1H, t, $J = 6,7$ Hz, C1) 4,94 (1H, dd, $J = 11,7$ Hz + $J = 6,7$ Hz, H3) 4,77 (1H, dd, $J = 11,7$ Hz + $J = 6,7$ Hz, H3)</p>	<p>209,0 (C2) 172,7 (C8) 159,1 (C6) 138,2 (C9) 136,0 (C4 ou C5) 130,2 (C4 ou C5) 130,1 (C4 ou C5) 129,3 (C4 ou C5) 128,9 (C4 ou C5) 128,4 (C4 ou C5) 127,4 (C9) 127,0 (C4 ou C5) 125,3 (C9) 119,1 (C9) 89,1 (C1) 79,5 (C3) 61,6 (C7)</p>	<p>1954 (C=C=C) 1721 (C=O)</p>	<p>350,142194</p> <p>$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ requer 350,141913</p>

Com o objectivo de baixar a energia de activação das reacções de rearranjo 3-aza-Cope dos compostos **171** e de Claisen dos compostos **172** foi utilizado como catalisador uma quantidade catalítica de base forte, no caso, etóxido de potássio na presença de éter de coroa 18-6 em THF seco. O resultado destes ensaios foi a isomerização da ligação dupla do grupo propargilo para aleno sem que houvesse qualquer tipo de rearranjo [3,3]-sigmatrópico (**Esquema II.28**).



Esquema II.28 – Isomerização da ligação tripla do grupo propargilo catalisada por base.

Na literatura existe pelo menos um exemplo deste tipo de isomerizações promovidas por base. Em 2001, o grupo de Hsung publicava um artigo em que, por utilização 0,2 eq. de *tert*-butóxido de potássio, obtinham-se alenamidas a partir de *N*-propargilamidas.⁸³



Esquema II.29 – Isomerização de *N*-propargilamidas induzida por base.⁸³

Os rendimentos obtidos nos ensaios realizados são aceitáveis, variando entre os 65% e os 75%. Passando à análise dos dados espectroscópicos dos produtos obtidos, pode observar-se que isomerização ocorreu pois tanto no espectro de I.V. como nos espectros de ressonância magnética nuclear é possível identificar os sinais característicos do grupo funcional aleno. É importante porém, referir que os grupos aleno nos compostos **179** e **180**

apresentam valores de desvio químico concordantes com a continuação da ligação X-C (com X = N para **179** e X = O para **180**). Esta informação é importante pois relembre-se que, caso tivesse havido catálise básica no rearranjo [3,3]-sigmatrópico, os produtos destes composto também teriam um grupo aleno no final. Se se comparar os desvios químicos do próton e carbono α ao hetero-átomo dos compostos **179** e **180** aos mesmos átomos do composto **178a** é possível concluir que, primeiro não se tratam dos mesmos compostos e, principalmente que existe uma linearidade nos valores dos desvios químicos nestas espécies. Há uma proporcionalidade directa entre o aumento da electronegatividade do hetero-átomo com o aumento do desvio químico dos átomos analisados. Na **Figura II.15** estão compilados os valores de desvio químicos das três espécies obtidas.

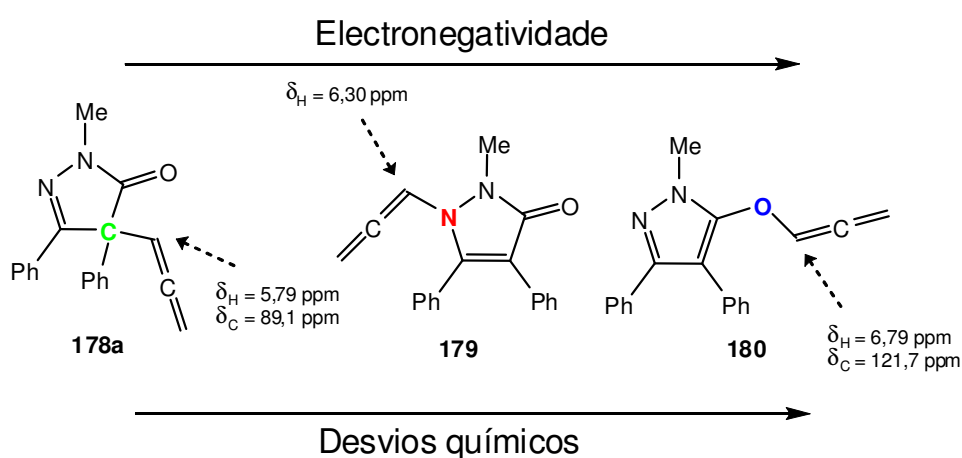
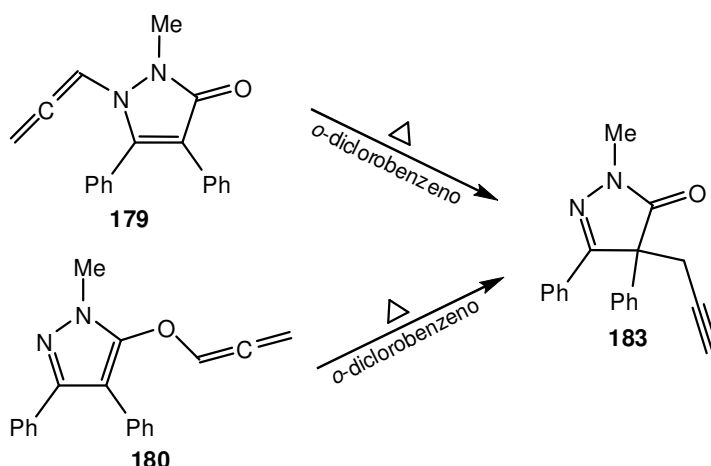


Figura II.15 – Comparação dos desvios químicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos três isômeros alênico.

Apesar da isomerização, os alenos obtidos continuam a possuir um sistema susceptível de sofrer rearranjo [3,3]-sigmatrópico. Para tal, os compostos **179** e **180** foram aquecidos a refluxo de *o*-diclorobenzeno. À semelhança dos resultados obtidos aquando do aquecimento das pirazolonas **171** e **172**, os produtos obtidos são idênticos nas duas reacções, tratando-se do composto **183** (**Esquema II.30**).

Mais uma vez, o composto obtido trata-se de um isómero dos restantes. Novamente há que lembrar que, apesar de se obter no final o mesmo produto, o tipo de rearranjo em causa difere dependendo do material de partida da reacção. No caso do composto **179** trata-se de um rearranjo 3-aza-Cope e no caso do composto **180** trata-se de um rearranjo de Claisen.



Esquema II.30 – Reações de 3-aza-Cope e Claisen por aquecimento dos alenos obtidos.

A análise dos dados espectroscópicos obtidos para o composto **183** mostram que se trata do produto de rearranjo pois a cadeia lateral migrou para o carbono α ao carbonilo, regenerando o grupo propargilo. No espectro de I.V. pode observar-se as bandas correspondentes à presença da ligação tripla, quer seja pela sua vibração $\text{C}\equiv\text{C}$ a 1956 cm^{-1} quer pela vibração C-H do seu protão terminal a 3291 cm^{-1} . Nos espectros de RMN, há a referir que, nos dois espectros, os sinais do grupo metileno apresentam desvios químicos concordantes com a ligação C-C . Fazendo a comparação dos desvios químicos dos átomos metilénicos dos três isómeros de posição **171a**, **172a** e **183** (**Figura II.16**) pode observar-se o mesmo tipo de proporcionalidade observada nos isómeros alénicos vistos anteriormente.

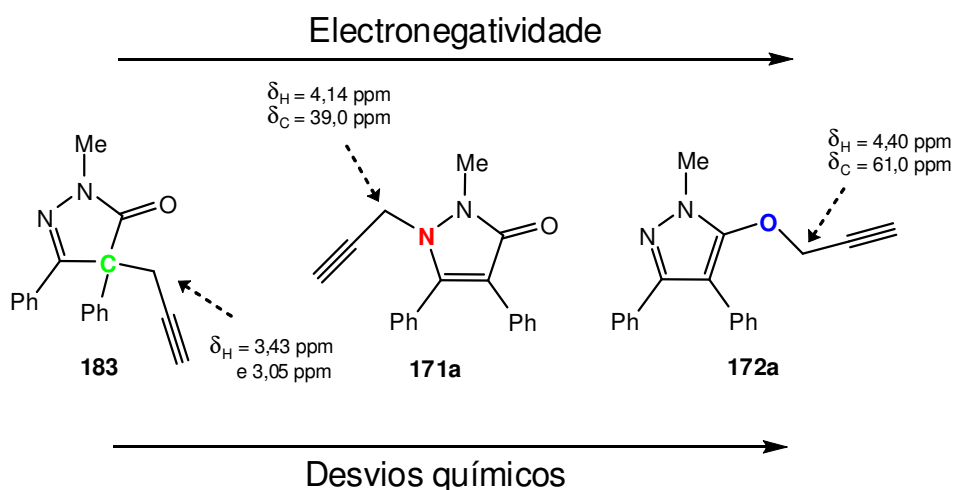
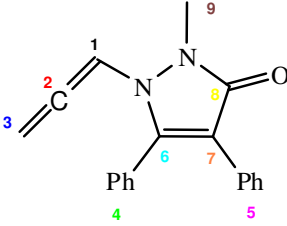
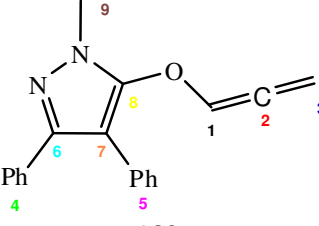
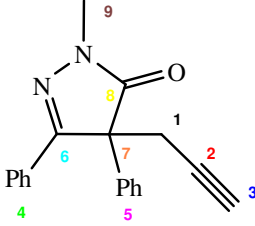


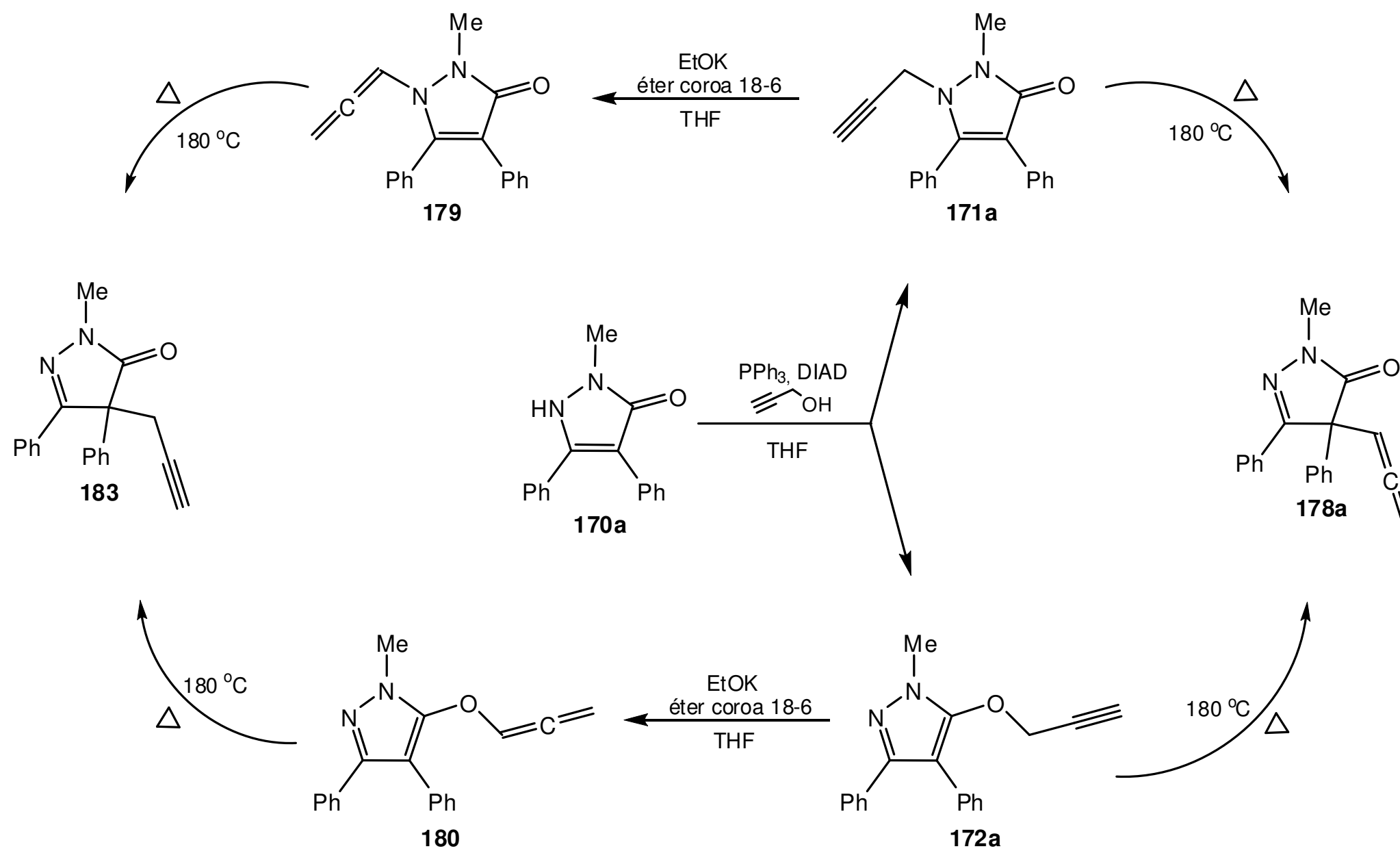
Figura II.16 – Comparação dos desvios químicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos três isómeros propargílicos.

A característica mais interessante do espectro de ^1H -RMN do composto **183** é a desmultiplicação em dois duplos dupletos dos protões metilénicos. O facto de se observar

dois sinais mostra que estes dois prótons sentem a anisotropia provocada pelo centro quiral recém-formado no carbono α ao carbonilo. Na **Tabela II.23** estão resumidos todos os dados físicos e espectroscópicos dos produtos obtidos pela isomerização promovida por base e do produto do aquecimento destes.

Tabela II.25 – Produtos de isomerização promovida por base e produto de aquecimento destes.

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})
 <p>179</p>	65%	Óleo incolor	7,69 – 7,64 (4H, m, H4 ou H5) 7,56 – 7,52 (2H, m, H4 ou H5) 7,47 – 7,43 (4H, m, H4 ou H5) 6,30 (1H, t, $J = 6,2$ Hz, H1) 5,32 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, H3) 3,49 (3H, s, H9)		1962 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$) 1659 ($\text{C}=\text{O}$)
 <p>180</p>	74%	Óleo incolor	7,47 – 7,43 (2H, m, H4 ou H5) 7,34 – 7,24 (8H, m, H4 + H5) 6,79 (1H, t, $J = 5,9$ Hz, H1) 5,36 (2H, d, $J = 5,9$ Hz, H3) 3,81 (3H, s, H9)	200,0 (C2) 147,7 (C6) 147,5 (C8) 133,5 (C4 ou C5) 131,6 (C4 ou C5) 129,6 (C4 ou C5) 129,2 (C7) 128,3 (C4 ou C5) 128,2 (C4 ou C5) 127,9 (C4 ou C5) 127,6 (C4 ou C5) 126,7 (C4 ou C5) 121,7 (C1) 93,0 (C3) 34,7 (C9)	1972 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$) 1725 ($\text{C}=\text{C}$)
 <p>183</p>	3-aza-Cope 30 min. 30% Claisen 10 min. 80%	Sólido branco	7,52 (2H, d, $J = 7,3$ Hz, H5) 7,38 – 7,22 (8H, m, H4 + H5) 3,47 (3H, s, H9) 3,43 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz + $J = 2,5$ Hz, C1) 3,05 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz + $J = 2,5$ Hz, C1) 1,91 (1H, t, $J = 2,5$ Hz, H3)		3291 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 1956 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1713 ($\text{C}=\text{O}$)



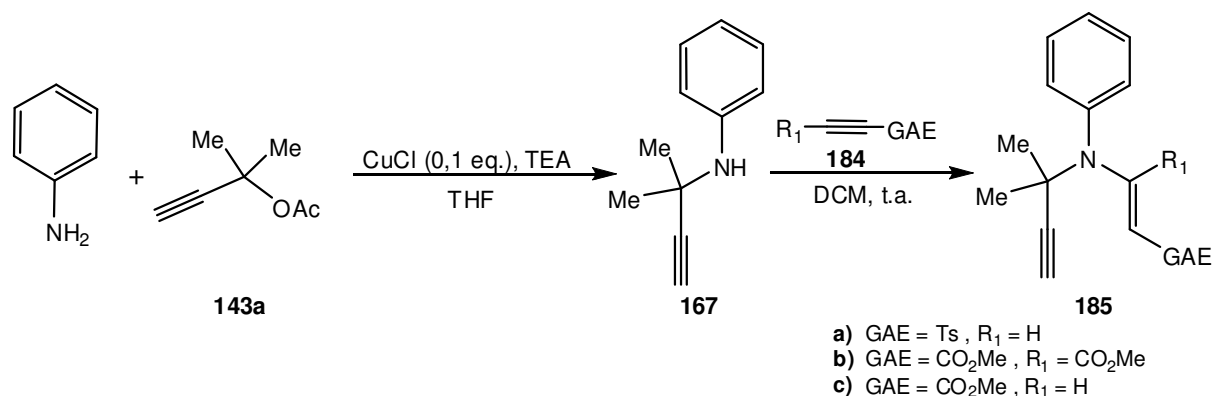
Esquema II.31 – Caminhos reaccionais das pirazolonas sintetizadas.

Como conclusões dos estudos efectuados com os derivados de hidrazina susceptíveis de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos destacam-se:

- A síntese de um sistema susceptível de rearranjo térmico a 180 °C a partir da *N*-tosil-hidrazina obtendo-se, após um conjunto de reacções em cascata, uma dihidropiridina substituída.
- A isomerização de promovida por base de dois derivados propargilados de pirazolonas aos seus correspondentes derivados alénicos.
- O rearranjo térmico de quatro derivados propargilados e de dois derivados alénicos de pirazolonas a 180 °C.
- A obtenção de seis diferentes isómeros de posição e de grupo funcional. Por isomerização promovida por base e por rearranjos térmicos foi possível obter todos os isómeros partindo da propargilação de pirazolonas de partida utilizando o método de Mitsunobu.

II.3. Estudos em Rearranjos Sigmatrópicos de *N*-fenil-3-aza-Cope

Após os estudos efectuados com derivados de hidroxilaminas e hidrazinas (acíclicas e cíclicas) e relembando a **Figura II.13**, investigou-se o efeito de um grupo arilo na energia necessária para que a reacção de rearranjo ocorra. Para tal foram sintetizados os compostos **185** partindo da anilina como material de partida. A via sintética seguida para a obtenção das diferentes (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-vinil-anilinas necessárias está representada no **Esquema II.32**.



Esquema II.32 – Via sintética para a obtenção de (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-vinil-anilinas (**185**).

Sabendo neste ponto da investigação da instabilidade dos produtos de rearranjo quando o carbono sp^3 do grupo propargilo não é substituído, procedeu-se à propargilação da anilina inicial com um álcool terciário, à semelhança de outros substratos anteriormente preparados. Neste caso, a propargilação foi levada a cabo utilizando o acetato de 2-metil-3-butan-2-ol (**143a**) e o procedimento de Imada *et al.*⁸⁰ O produto da alquilação foi então feito reagir com três diferentes aceitadores de Michael com o intuito de obter sistemas susceptíveis de sofrerem rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Dos três aceitadores de Michael, o que menor rendimento teve na reacção de adição foi o acetilenodicarboxilato de dimetilo (61%). Este resultado deve-se provavelmente à desactivação do aceitador por este possuir dois grupos electro-atractores em posições antagónicas, provocando uma redução da electrofilia da ligação tripla quando comparada com as ligações triplas dos restantes aceitadores.

Ao contrário do que se observou nos compostos derivados de hidroxilaminas, durante as reacções de adição não se observaram as formações dos alenos

correspondentes às reacções de rearranjo dos isómeros *cis* das enaminas formadas. Assim, obtiveram-se como produtos finais as enaminas *trans* (após lenta isomerização ocorrida *in situ*) correspondentes a cada um dos aceitadores de Michael utilizados.

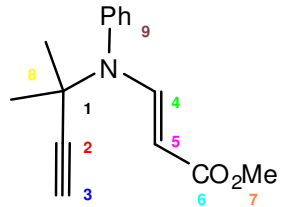
Na **Tabela II.26** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos mais relevantes dos compostos obtidos.

Passando à análise dos dados espectroscópicos dos compostos obtidos, e começando pelos espectros de I.V., pode afirmar-se que a formação da ligação enamínica por adição da ligação tripla à anilina inicial teve êxito. O aparecimento da banda de absorção a aproximadamente 1600 cm^{-1} mostra que os produtos possuem uma ligação dupla conjugada com um hetero-átomo (enamina). Para além desta banda presente nos três compostos também se observam as bandas características dos grupos funcionais específicos de cada aceitador de Michael. O composto **185a** apresenta as bandas a 1296 cm^{-1} , 1158 cm^{-1} e 1135 cm^{-1} correspondentes às ligações SO_2 do grupo tosilo. No caso do composto **185b** observam-se as bandas correspondentes aos dois grupos carbonilo a 1746 cm^{-1} e 1704 cm^{-1} . Por sua vez, o composto **185c** apresenta uma banda a 1693 cm^{-1} correspondente à ligação $\text{C}=\text{O}$ do grupo éster conjugado. Estes valores de absorção estão todos de acordo com a literatura.⁷¹ Nos espectros de ^1H -RMN todos os sinais estão de acordo com as estruturas propostas para cada um dos produtos. À semelhança dos espectros de I.V., as únicas diferenças entre os três compostos são os sinais correspondentes aos diferentes grupos funcionais. O composto **185a** apresenta os dois dupletos (campo baixo) correspondentes ao protões aromáticos e o singlete (campo alto) correspondente ao metilo. Ambos os sinais são característicos do grupo tosilo. No caso do composto **185b** observam-se os sinais correspondentes aos dois metilos dos ésteres a 3,66 ppm e 3,39 ppm. Por sua vez, o composto **185c** apresenta o sinal a 3,60 ppm correspondente ao metilo do grupo éster. É de salientar que no composto **185b** não se observa o sinal do protão **H4** como nos restantes composto (como seria de esperar) devido à dupla substituição da ligação olefínica pelos dois grupos éster. Tanto os espectros de ^{13}C -RMN como as análises elementares destes compostos corroboram as estruturas propostas.

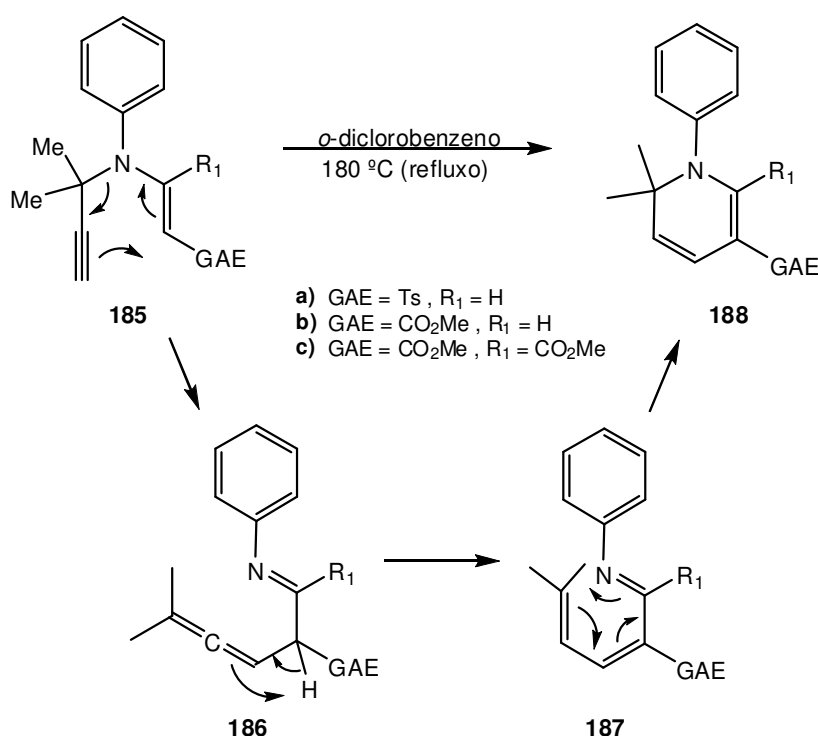
Tabela II.26 – Dados físico e espectroscópicos de (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-vinil-anilinas obtidas.

Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	Análise Elementar
 185a	85%	Sólido branco 109 °C – 110 °C	8,17 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H4) 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, H6) 7,40 - 7,34 (3H, m, H10) 7,21 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 7,11 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, H10) 4,51 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H5) 2,60 (1H, s, H3) 2,37 (3H, s, H8) 1,52 (6H, s, H9)	147,8 (C4) 142,2 (Ar- C) 141,5 (C10) 139,3 (Ar- C) 129,7 (C10) 129,6 (C7) 129,3 (C10) 128,6 (C10) 126,3 (C6) 98,5 (C5) 85,9 (C2) 73,5 (C3) 56,3 (C1) 30,1 (C9) 21,4 (C8)	3252 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2114 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1607 ($\text{N-C}=\text{C}$) 1296 (SO_2) 1158 (SO_2) 1135 (SO_2)	Análise elementar calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.77; H, 6.24; N, 4.13; S, 9.45. Determinada: C, 70.44; H, 6.40; N, 4.04; S, 9.28.
 185b	61%	Sólido branco 109 °C – 110 °C	7,32 – 7,30 (3H, m, H11) 7,22 – 7,20 (2H, m, H11) 5,66 (1H, s, H5) 3,66 (3H, s, H7) 3,39 (3H, s, H9) 2,59 (1H, s, H3) 1,52 (6H, s, H10)	167,6 (C6) 165,4 (C8) 151,7 (C4) 140,3 (C11) 131,4 (C11) 128,7 (C11) 128,5 (C11) 92,8 (C5) 85,0 (C2) 73,3 (C3) 53,8 (C1) 52,1 (C9) 51,0 (C7) 29,4 (C10)	3264 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) 2102 ($\text{C}\equiv\text{C}$) 1746 ($\text{C}=\text{O}$) 1704 ($\text{C}=\text{O}$) 1600 ($\text{N-C}=\text{C}$)	Análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Determinada: C, 67.83; H, 6.64; N, 4.62.

Tabela II.26 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)	Análise Elementar
<div><p>185c</p></div>	81%	Sólido branco 85 °C – 86 °C	8,26 (1H, d, <i>J</i> = 13,0 Hz, H4) 7,43 – 7,34 (3H, m, H9) 7,15 (2H, d, <i>J</i> = 7,3 Hz, H9) 4,16 (1H, d, <i>J</i> = 13,0 Hz, H5) 3,60 (3H, s, H7) 2,54 (1H, s, H3) 1,53 (6H, s, H8)	169,6 (C6) 149,9 (C4) 140,0 (C9) 129,9 (C9) 129,6 (C9) 128,3 (C9) 90,0 (C5) 86,5 (C2) 72,8 (C3) 55,8 (C1) 50,5 (C7) 30,3 (C8)	3290 (C≡C-H) 2115 (C≡C) 1693 (C=O) 1614 (N-C=C)	Análise elementar calculada para C₁₅H₁₇NO₂: C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76. Determinada: C, 74.26; H, 7.43; N, 5.78.

Após a obtenção dos substratos, estes foram submetidos ao procedimento de aquecimento a refluxo em *o*-diclorobenzeno. Os resultados obtidos foram em tudo idênticos aos obtidos no aquecimento do composto **163c** (derivado de hidrazina). Foi observado que os sistemas de rearranjo presentes nos materiais de partida, quando aquecidos a 180 °C, rearranjam com rendimentos de 80% a 95%, obtendo-se o aleno correspondente (**186**). Este, por migração de protão, isomeriza para o trieno **187** que, por sua vez, electrocicliza para dar o produto final da reacção, a di-hidropiridina **188**. À semelhança do composto **166**, a di-hidropiridina obtida está impossibilitada de aromatizar por ser disubstituída no carbono sp^3 . No **Esquema II.33** está representado os vários passos seguidos pelos compostos **185** até se obterem os produtos finais **188**.



Esquema II.33 – Mecanismo proposto para a formação das di-hidroanilinas.

Os dados físicos espectroscópicos dos compostos obtidos foram compilados e são apresentados esquematicamente na **Tabela II.27**.

A compreensão dos dados espectroscópicos dos três compostos obtidos mostra que estes são estruturalmente idênticos ao composto **166** obtido por aquecimento do composto **163c**. Nos espectros de ^1H -RMN, para além dos sinais respeitantes aos três diferentes grupos electro-atractores e ao grupo fenilo, observam-se os sinais dos três prótons olefínicos **H2**, **H3** e **H4**. O facto de estes apresentarem tipo de multiplicidade (dupletos para **H2** e **H3** com constantes de acoplamento idênticas e singletos para **H4**) e desvios químicos

próximos quando comparados com o espectro obtido para a di-hidropiridina **166** mostra como estes compostos possuem estruturas estruturalmente análogas.

Tabela II.27 – Dados físico e espectroscópicos das di-hidropiridinas obtidas.

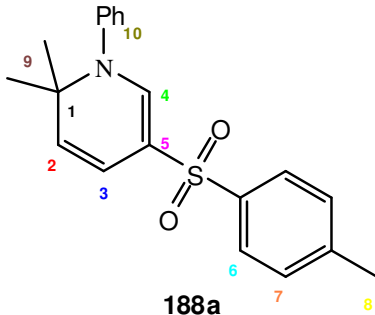
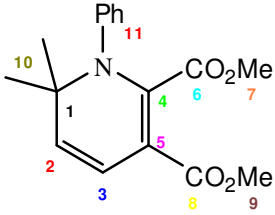
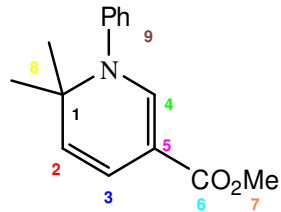
Estrutura	η (%)	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm^{-1})	EMAR
 <p>188a</p>	95%	Óleo incolor	7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H6) 7,41 – 7,33 (3H, m, H10) 7,27 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H7) 7,24 – 7,22 (2H + 1H, m, H10 + H4) 6,09 (1H, dd, $J = 9,8$ Hz + $J = 1,4$ Hz, H3) 4,95 (1H, d, $J = 9,8$ Hz, H2) 2,40 (3H, s, H8) 1,26 (6H, s, H9)	144,0 (C4) 142,5 (Ar- C) 142,5 (C10) 140,7 (Ar- C) 129,5 (C7) 129,1 (C10) 129,0 (C10) 128,1 (C10) 126,5 (C6) 122,1 (C2) 117,6 (C3) 107,6 (C5) 58,8 (C1) 29,0 (C9) 21,5 (C8)	1630 (N-C=C) 1295 (SO_2) 1150 (SO_2) 1132 (SO_2)	339,129909 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ requer 339,129301
 <p>188b</p>	90%	Óleo amarelo	7,30 – 7,28 (3H, m, H11) 7,22 – 7,20 (2H, m, H11) 6,40 (1H, d, $J = 9,6$ Hz, H3) 4,97 (1H, d, $J = 9,6$ Hz, H2) 3,65 (3H, s, H7) 3,36 (3H, s, H9) 1,20 (6H, s, H10)	166,0 (C6) 164,9 (C8) 147,6 (C4) 138,9 (C11) 131,3 (C11) 128,6 (C11) 128,4 (C11) 121,4 (C2) 120,3 (C3) 98,2 (C5) 58,8 (C1) 52,1 (C9) 51,2 (C7) 28,6 (C10)	1744 (C=O) 1697 (C=O) 1631 (N-C=C)	-

Tabela II.27 (continuação)

Estrutura	η (%)	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	EMAR
<div><p>188c</p></div>	80%	Óleo amarelo	7,40 – 7,31 (3H + 1H, m, H9 + H4) 7,40 – 7,31 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, H9) 6,40 (1H, dd, $J = 9,7$ Hz + $J = 1,2$ Hz, H3) 4,94 (1H, d, $J = 9,7$ Hz, H2) 3,68 (3H, s, H7) 1,30 (6H, s, H8)	167,1 (C6) 146,2 (C4) 143,2 (C9) 129,0 (C9) 129,0 (C9) 127,7 (C9) 120,9 (C2) 119,9 (C3) 98,9 (C5) 58,4 (C1) 50,7 (C7) 29,1 (C8)	1693 (C=O) 1636 (N-C=C)	243,126092 C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ requer 243,125928

A observação dos espectros de ^{13}C -RMN mostra esta proximidade pois todos os sinais se apresentam a desvios químicos muito semelhantes entre todos os produtos de aquecimento. Aproveitando a analogia, é importante referir uma informação retirada destes espectros que também se observa no espectro do composto **166** mas não foi discutido anteriormente. O facto dos dois carbonos dos grupos metilo terem o mesmo desvio químico entre si para cada composto mostra que a estrutura dos produtos obtidos terá que passar por uma estrutura onde se possa traçar um plano de simetria. Caso esta condição não se viesse a cumprir, seria difícil ter-se desvios químicos iguais para dois grupos metilo pois estes teriam facilmente diferentes ambientes químicos, o que os levariam a ter diferentes desvios químicos. No caso das estruturas propostas é possível traçar um plano de simetria que passa ao longo do anel da di-hidropiridina e, que devido à planaridade de todos os diferentes grupos funcionais de todas as moléculas obtidas, se prolonga para além desse anel. É este plano de simetria que faz com que os sinais dos prótons dos mesmos grupos metilo também apresentem desvios químicos iguais entre si para cada composto. A título de exemplo, na **Figura II.17** está a representação tridimensional do composto **188c** onde se pode observar o plano de simetria que se pode traçar ao longo da molécula. A verde e a laranja estão os dois grupos metilo que são a imagem no espelho um do outro se se considerar o plano de simetria o espelho.

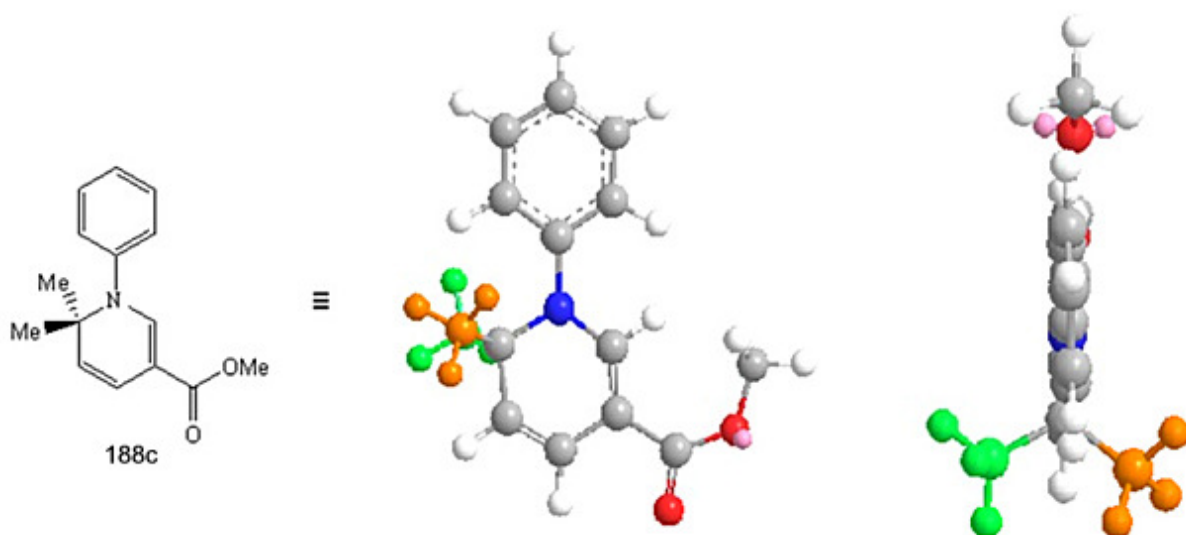


Figura II.17 – Exemplo da representação 3D de 6,6-dimetil-1-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato de metilo (**188c**).

II.4. Rearranjo Sigmatrópico de Derivado de Imidazole

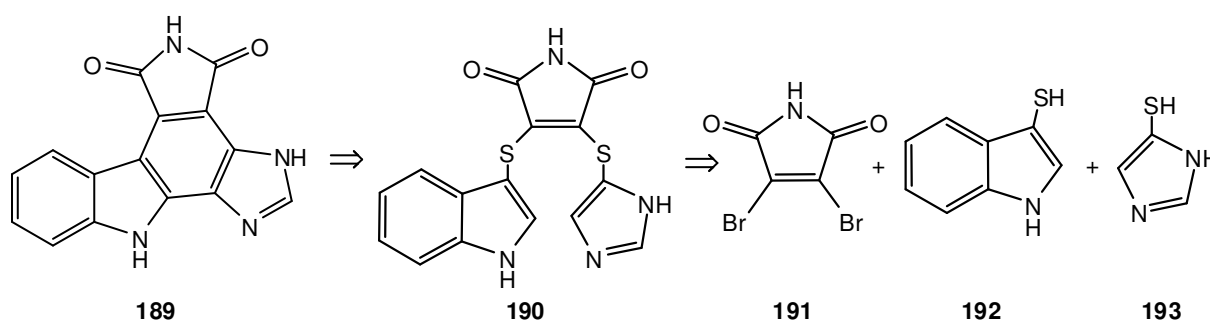
Na última parte deste capítulo vai discutir-se o trabalho desenvolvido na tentativa de síntese da granulitimida (**189**),^{84, 85} um alcalóide pentacíclico.

A granulitimida é um produto natural isolado da *Didemnum granulatum* e é conhecida como um exemplo representativo de uma nova classe de inibidores específicos dos checkpoint do ciclo celular G2.

O habitat da *Didemnum granulatum* é ao longo da costa sudoeste do Brasil em águas salgadas, rochosas e pouco profundas. Nos últimos anos, vários grupos sintetizaram Granulitimida e seus análogos a partir de diversas estratégias.⁸⁴⁻⁸⁸

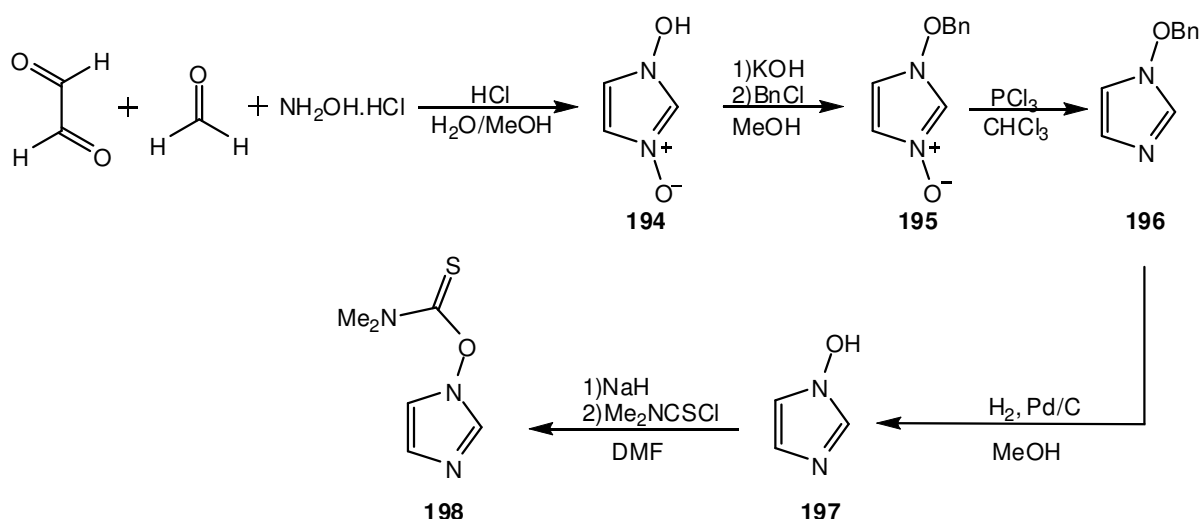
No **Esquema II.34** pode-se observar o esquema retrosintético delineado para obter a molécula-alvo. Da adição dos tióis **192** e **193** à maleimida **191** obter-se-ia o intermediário **190** que, após ciclização e extorsão de enxofre, formaria o produto **189**.

Esta estratégia de retrosíntese é análoga à desenvolvida no grupo Lobo-Prabhakar para a síntese da arciriaflavina-A, um análogo da granulitimida.⁸⁹



Esquema II.34 – Estratégia de retrosíntese de granulitimida.

Dos três materiais de partida necessários para a síntese da molécula-alvo, o único para o qual foi necessário desenvolver um procedimento para o sintetizar foi o tiol **193** pois para os restantes foram encontrados procedimentos na literatura.^{90, 91} Assim sendo, pensou-se numa estratégia para sintetizar o 4-tio-imidazole. O passo-chave da estratégia delineada passou pela tentativa de rearranjo [3,3]-sigmatrópico do composto **189** (**Esquema II.35**) para se obter o isômero correspondente na posição 4 por aquecimento. Para tal foi necessário obter o *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole. Este foi conseguido após cinco passos de síntese esquematicamente representados no **Esquema II.35**. Para os quatro primeiros passos de síntese foram utilizados procedimentos da literatura.^{92, 93}



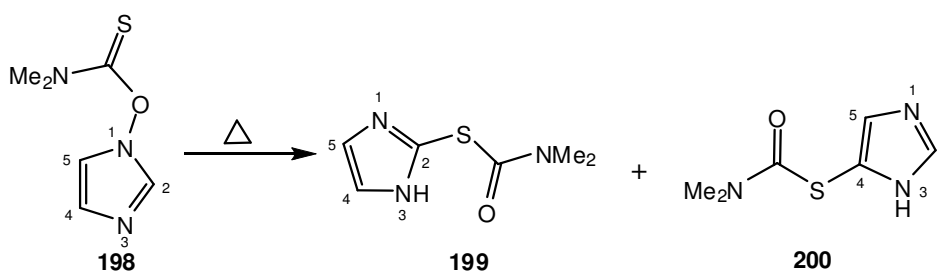
Esquema II.35 – Esquema reaccional seguido para sintetizar *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole.

O composto **198** foi aquecido a refluxo em vários solventes (**Tabela II.28**). Os resultados obtidos em todos os aquecimentos foram idênticos entre si no que diz respeito aos produtos finais obtidos e respectivas abundâncias. A principal diferença da mudança de solvente prende-se com o aumento do tempo de reacção. Quando menor a temperatura de ebulição do solvente utilizado, maior o tempo necessário para que a reacção termine.

Tabela II.28 – Lista de solventes utilizados na reacção de aquecimento de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole e respectivos resultados.

Solvente	Temperatura	Tempo	2-S	4-S
difeniléter	265 °C	3 min.	50%	50%
<i>o</i> -diclorobenzeno	180 °C	30 min.	50%	50%
clorobenzeno	140 °C	60 min.	47%	50%
tolueno	111 °C	24 h	43%	45%
benzeno	80 °C	6 dias	34%	47%

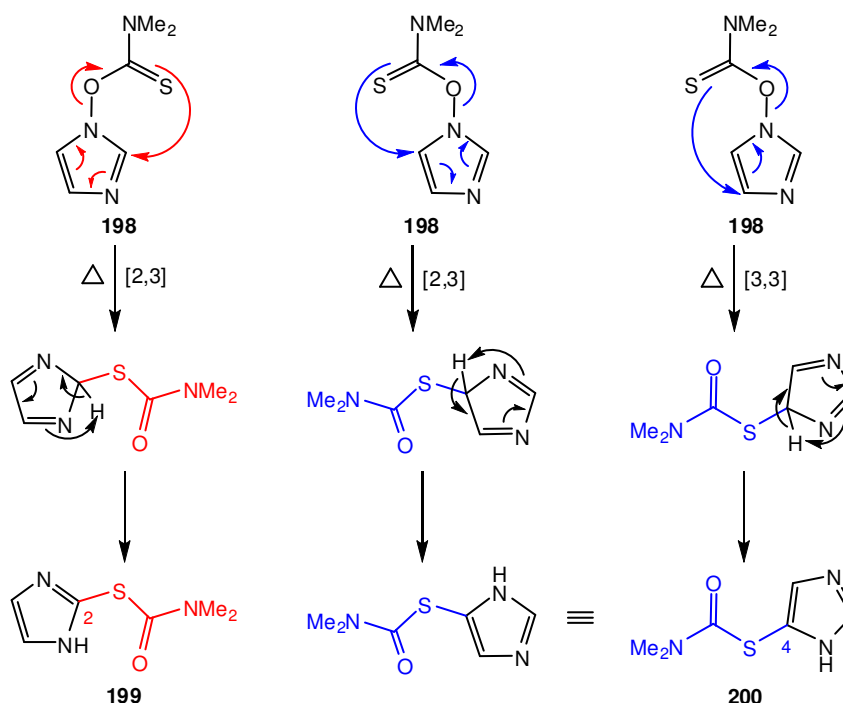
Em todos os ensaios foram obtidos dois compostos que, após a análise dos dados espectroscópicos de ambos se provou serem isómeros de posição entre si. Tratam-se dos produtos de rearranjo de Claisen do composto **198** em que, num caso a cadeia migra para a posição 2 do anel de imidazole e, no outro caso, a cadeia migra para a posição 4 do mesmo anel.



Esquema II.36 – Produtos obtidos por aquecimento de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole.

Ambos os compostos são resultado do mesmo tipo de rearranjo, sendo a única diferença que o isômero **200** pode ser obtido por um rearranjo [2,3] ou [3,3] da cadeia enquanto o isômero **199** só pode ser obtido por um rearranjo [2,3] da cadeia. Apesar de só se obter um dos composto por uma única via, em todos os ensaios em todos os solventes utilizados o rácio entre os dois isômeros rondou sempre o 1:1. No **Esquema II.37** estão representadas as três vias propostas para a obtenção dos compostos **199** e **200**.

As tentativas de hidrólise do composto *S*-(1*H*-imidazol-4-il)dimetiltiocarbamato (**200**) mostraram-se infrutíferas, impossibilitando assim a obtenção do tiol **193** necessário para a síntese da granulatimida. Este método pode ser utilizado para a obtenção de anéis imidazole com um átomo de enxofre na posição 4.



Esquema II.37 – Mecanismos propostos para a obtenção dos compostos *S*-1*H*-imidazol-2-il dimetiltiocarbamato e *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato.

Na **Tabela II.30** estão resumidos os dados físicos e espectroscópicos dos compostos obtidos.

A análise dos compostos obtidos está de acordo com as estruturas propostas. Começando pelo composto **198**, observa-se no espectro de I.V. o desaparecimento da banda correspondente à vibração da ligação N-H do anel imidazole provando que o átomo de azoto foi tiocarbamiloado. O aparecimento da banda a 1556 cm^{-1} é sintomático da presença de uma ligação C=S. São também observadas as bandas correspondentes às vibrações do anel imidazole (*ring breathing*) entre os 1300 e 1000 cm^{-1} .⁹⁴ Nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN de **198** pode observar-se os sinais dos dois grupos metilo do tiocarbamato ligado ao *N*-hidroxi-imidazole, bem como os sinais característicos do próprio anel. De salientar que, tanto em ^1H como em ^{13}C , os sinais dos **H4** e **H5** (para ^1H) e **C4** e **C5** (para ^{13}C) aparecem a desvios químicos idênticos o que demonstra que estes átomos são quimicamente iguais. No caso do produto de rearranjo **199** observa-se o mesmo tipo de fenómeno, provando que a cadeia migrou do átomo de azoto para o carbono da posição 2 do anel imidazole. Pelo espectro de I.V. observa-se o reaparecimento da banda característica do deformação axial da ligação N-H do anel imidazole e o desvio da banda de 1556 cm^{-1} correspondente ao tiocarbonilo para 1681 cm^{-1} , tão característica da ligação C=O de um grupo amida. Por fim a análise dos dados espectroscópicos do composto **200** mostra as diferenças entre este composto e o composto **199**. Em **200** a cadeia lateral migrou para a posição 4 do anel imidazole. Esta proposta é baseada na observação dos dois tipos de sinais do heterociclo presentes no espectro de ^1H -RMN, sendo um deles a presença do sinal do protão **H2** na posição 2 do anel imidazole. Esta observação prova que a cadeia migrou para a posição 4 do anel. Para além desta observação pode-se afirmar que o rearranjo sigmatrópico ocorreu, pois volta-se a observar o sinal correspondente ao protão N-H do anel (**H1** a $9,46\text{ ppm}$). Os resultados da espectrometria de massa de alta resolução efectuadas aos produtos estão de acordo com as estruturas sugeridas. No caso do composto **198**, não foi possível obter o ião molecular utilizando a técnica de ionização de impacto electrónico, o que impossibilitou a obtenção do resultado de EMAR. Foi, no entanto, obtido o sinal do ião molecular utilizando um método de ionização mais suave, a ionização de campo (IC). Uma das possíveis explicações poderá ser a ocorrência de rearranjo durante o aquecimento da amostra. Fazendo a análise das fragmentações dos três compostos é possível observar que em todos os compostos o fragmento mais importante é formado pela quebra da ligação carbono-enxofre formando-se o ião radical derivado da *N,N*-dimetilformamida com a fórmula química $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}^+$ e massa de 72 m/z (**Tabela II.29**).

Tabela II.29 – Valores obtidos na espectrometria de massa dos compostos **198**, **199** e **200**.

Modo de ionização: IC		
m/z (fórmula química, abundância)		
Composto 198	Composto 199	Composto 200
172 ($M^+ + 1$, 100)	172 ($M^+ + 1$, 100)	171 (M^+ , 100)
72 (C_3H_6NO , 70)	72 (C_3H_6NO , 10)	72 (C_3H_6NO , 20)

Assim sendo, a única possibilidade para que o fragmento com massa de 72 (m/z) se forme no composto **198** é que este sofra o rearranjo [3,3]-sigmatrópico durante o processo de aquecimento como se tinha proposto. Na **Figura II.18** estão esquematizadas as possíveis fragmentações dos três compostos. Como se pode ver, as fragmentações do composto **198** antes do rearranjo não fornecem iões com a massa de 72 (m/z). Por seu lado, pode-se observar que a fragmentação preferencial dos isômeros **199** e **200** origina o ião com o peso de 72 (m/z). Prova-se assim que o composto **198** rearranja durante a análise de espectroscopia de massa.

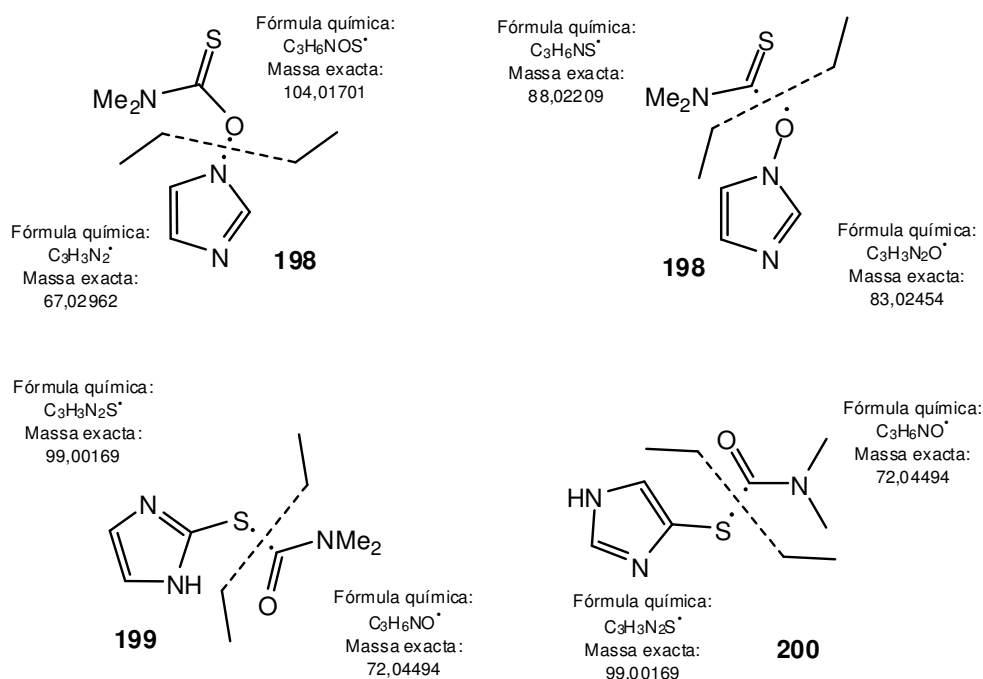
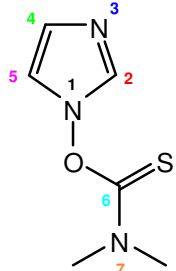
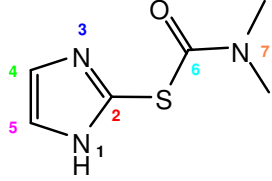
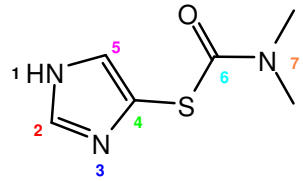


Figura II.18 – Fragmentações possíveis dos compostos **198**, **199** e **200** obtidas por espectrometria de massa.

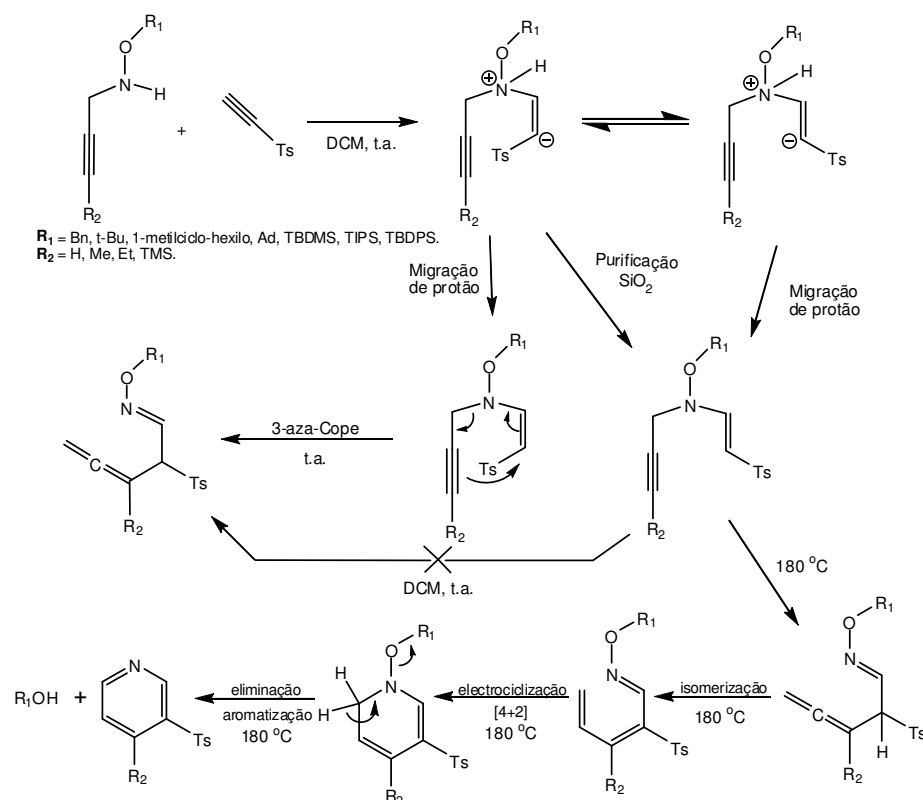
Tabela II.30 – Dados físicos e espectroscópicos dos compostos derivados de imidazole.

Estrutura	Tempo reacção η%	Estado físico	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) J (Hz)	¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν _{max.} (cm ⁻¹)	EMAR ou m/z (IE)
 198	10 min. 88%	Sólido amarelo 43 °C – 45 °C	7,56 (1H, s, H2) 7,02 (2H, s, H4 + H5) 3,43 (3H, s, H7) 3,34 (3H, s, H7)	186,7 (C6) 132,7 (C2) 125,0 (C4) 117,2 (C5) 44,9 (C7) 38,8 (C7)	1556 (C=S) 1400 (imidazole) 1259 (imidazole) 1066 (imidazole)	A baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução. m/z (FI) = 172 (M ⁺ +1, 100); 72 (C ₃ H ₆ NO, 70).
 199	3 min. difenil éter (259 °C) 50%	Sólido branco 133 °C – 135 °C	9,46 (1H, sl, H1) 7,13 (2H, s, H4 + H5) 3,05 (3H, s, H7) 3,03 (3H, s, H7)	165,0 (C6) 134,0 (C2) 124,2 (C4 + C5) 37,0 (C7)	3116 (N-H) 1681 (C=O) 1366 (imidazole) 1257 (imidazole) 1092 (imidazole)	171,046677 C ₆ H ₉ N ₃ OS requer 171,046634
 200	3 min. difenil éter (259 °C) 50%	Sólido branco 121 °C – 123 °C	9,46 (1H, sl, H1) 7,52 (1H, s, H2) 7,12 (1H, s, H5) 3,08 (3H, s, H7) 2,99 (3H, s, H7)	167,7 (C6) 137,3 (C2) 125,6 (C5) 123,3 (C4) 37,0 (C7)	3119 (N-H) 1667 (C=O) 1367 (imidazole) 1258 (imidazole) 1100 (imidazole)	171,046998 C ₆ H ₉ N ₃ OS requer 171,046634

II.5. Conclusões

Após a discussão dos resultados obtidos é possível enumerar algumas conclusões do trabalho desenvolvido. Assim sendo, os próximos parágrafos deste capítulo serão dedicados à apresentação dos principais resultados obtidos.

O estudo dos sistemas susceptíveis de rearranjo 3-aza-Cope com ligações triplas permitiu concluir que o produto cinético (enamina *cis*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroilaminas e de *N*-propargil-*O*-silyl-hidroilaminas a etil *p*-tolilsulfona sofrem um rearranjo [3,3]-sigmatrópico à temperatura ambiente, obtendo-se como produto o aleno correspondente. Por seu lado, o produto termodinâmico (enamina *trans*) da adição foi obtido por isomerização do isómero *cis* durante reacções mais lentas ou durante a sua purificação em contacto com sílica. Devido à sua maior estabilidade, este não rearranja à temperatura ambiente. O aquecimento das enaminas *trans* teve que ser elevado para 180 °C para ocorrer a formação do aleno precursor das piridinas finais obtidas.

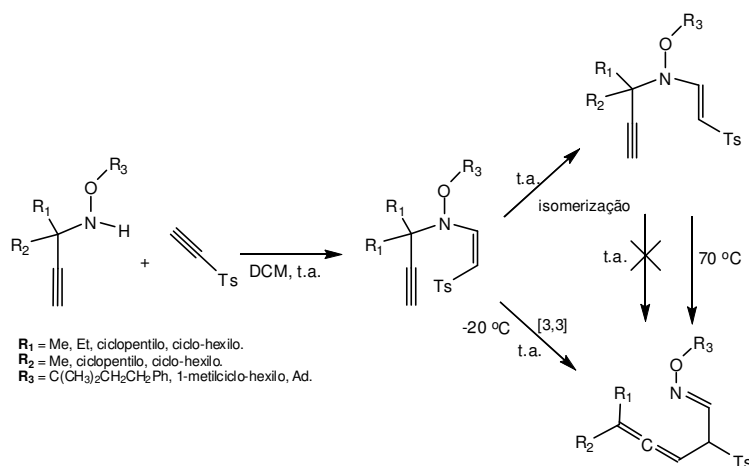


Foi notório que quanto mais impedido estereoquimicamente é o grupo alquila ligado ao oxigénio da hidroilamina de partida, maior é a concentração final de aleno obtido no fim das reacções resultante da produção inicial de enamina *cis*. A substituição do protão da

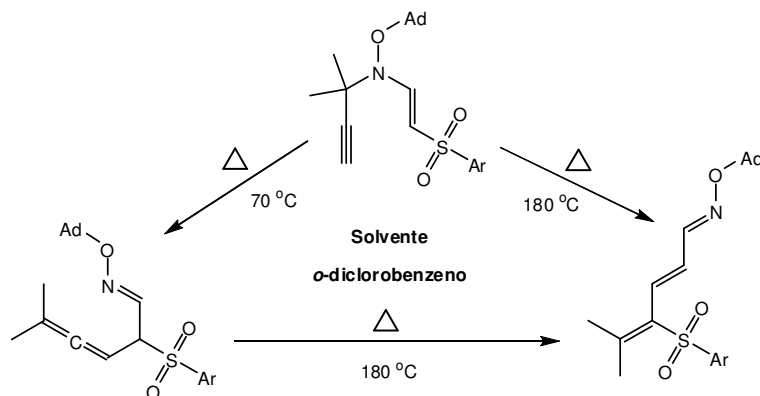
ligação tripla terminal do grupo propargilo de partida por um grupo alquilo ou sililo impediu que a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico ocorresse à temperatura ambiente.

Concluiu-se também que os alenos formados se alteram durante a purificação, nomeadamente em contacto com sílica. As excepções foram os alenos substituídos com grupos sililóximo que puderam ser purificados sem decomposição. Esta diferença de estabilidade pode dever-se à diferença de pK_a do *terc*-butanol ($pK_a = 19$)⁹⁵ em relação ao do *terc*-butildimetilsilanol ($pK_a \sim 12,7$).⁹⁵ O *terc*-butanol, resultante da rotura da ligação N-O durante o processo de aromatização, é consequentemente uma base muitíssimo mais forte do que o anião *terc*-butildimetilsililóximo, e por isso capaz de catalisar a remoção do protão para originar a piridina final. Por outro lado sabe-se que o átomo de silício estabiliza uma carga positiva no átomo β ,⁹⁶ neste caso representado pelo azoto da óxima, diminuindo-lhe a reactividade na formação do anel aromático.

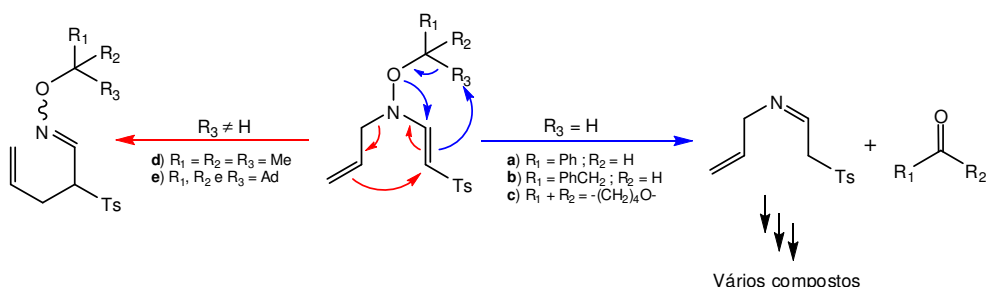
Constatou-se que a alteração da substituição no carbono sp^3 do grupo propargílico do sistema de rearranjo provocou nas moléculas em termos da sua reactividade térmica. Voltou a observar-se que o produto cinético (enamina *cis*) da adição de Michael de *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico à temperatura ambiente, obtendo-se como produto o aleno correspondente enquanto o produto termodinâmico (enamina *trans*) da adição de Michael das mesmas hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona, devido à sua maior estabilidade, não rearranja à temperatura ambiente, devendo a temperatura ser elevada até aos 70 °C para que a mesma reacção ocorra. A grande diferença introduzida pela substituição emerge nas percentagens finais dos produtos formados. À excepção do grupo ciclopentilo, todos os restantes favorecem a formação dos alenos correspondentes em detrimento dos materiais de partida enamínicos. Foi também possível concluir que as reacções de rearranjo dos isómeros *cis* das enaminas formadas durante as reacções de Michael, para estes substratos, ocorrem a temperaturas abaixo da ambiente, observando-se por 1H -RMN a formação de alenos a partir de -20 °C.



Pode também concluir-se que, por aquecimento gradual de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina se obtém o produto *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-4-tosil-hexa-2,4-dienal após a formação de *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal. A formação deste produto constitui o primeiro exemplo de migração [1,3] de um grupo tosilo na literatura.

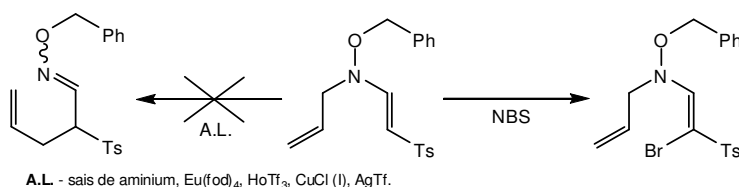


No caso de derivados alílicos, comprovou-se a necessidade do grupo alquilo ligado ao átomo de oxigénio da ligação N-O em sistemas 3-aza-Cope, no caso, *N*-alil-*O*-alquil-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas, ser terciário para que, por aquecimento em refluxo a 180 °C, se observe a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico desejada, levando à formação das óximas correspondentes. Foram obtidos os isómeros *E* e *Z* das óximas formadas num rácio de 2:1, respectivamente. Por sua vez, o aquecimento à mesma temperatura (180 °C) de *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilaminas em que o grupo alquilo seja primário ou mesmo secundário originou misturas reaccionais complexas. De entre os compostos obtidos durante o aquecimento destes compostos, destacam-se a formação de cetonas (ou aldeídos) e da base de Schiff correspondente. O mecanismo proposto passa pela abstracção de um protão α ao oxigénio, seguida de quebra da ligação N-O e de formação do grupo carbonilo.



As tentativas de catálise ácida utilizando vários ácidos de Lewis em *N*-alil-*O*-silil-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas não promoveram a reacção de rearranjo [3,3]-sigmatrópico. Devido às condições ácidas das reacções, estas provocam a desililação dos materiais de partida

obtendo-se, após isomerização, as nitronas correspondentes. A utilização, nos mesmos sistemas, de grupos alquilo impediu a hidrólise do grupo protector da hidroxilamina por parte dos ácidos de Lewis, mas não permitiu a observação de rearranjos 3-aza-Cope. De referir que na reacção de catálise de *N*-alil-*O*-benzil-(2-tosilvinil)-hidroxilamina utilizando NBS como ácido de Lewis se obteve a (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina como produto da reacção, sem se observar o rearranjo.



Na **Tabela II.31** resumem-se todos os resultados obtidos dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidroxilaminas.

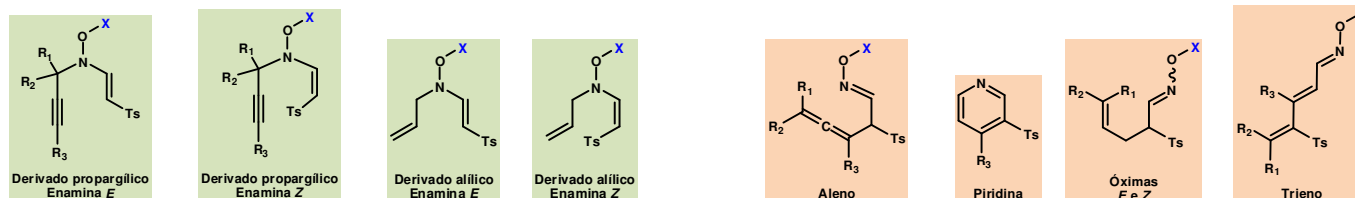


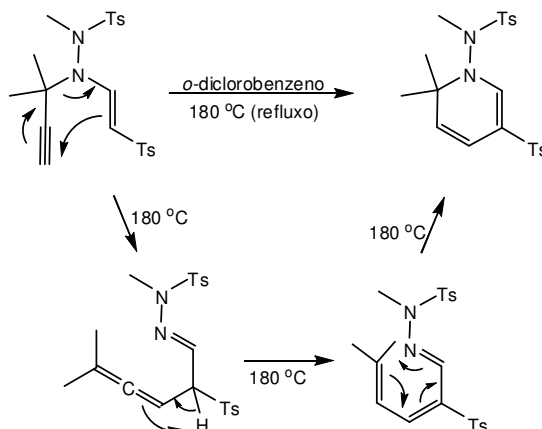
Tabela II.31 – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidroxilaminas (oxigênio ligado ao azoto do sistema 3-aza-Cope).

X	R ₁	R ₂	R ₃	Derivado	Isómero da Enamina	Produto	Reactividade térmica		
							Temperatura	Tempo	Rendimento
Bn	H	H	H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	72 h	60%
	H	H	-	Alílico	Z e E	Piridina	180 °C	15 min.	77%
2-feniletilo	H	H	-	Alílico	Z e E	Benzaldeído (entre outros)	180 °C	10 min.	-
	H	H	-	Alílico	Z e E	2-fenilacetaldeído (entre outros)	180 °C	30 min.	-
THP	H	H	-	Alílico	Z e E	tetra-hidropiran-2-ona (entre outros)	180 °C	3 min.	-
t-Bu	H	H	H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	72 h	64%
	H	H	-	Alílico	Z e E	Piridina	180 °C	15 min.	71%
1,1-dimetil-3-fenilpropilo	Me	Me	H	Propargílico	Z	Óximas	180 °C	1 h	27%
	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		H	Propargílico	Z e E	Aleno	t.a.	72 h	100%
1-metilciclo-hexilo	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	54 h	83%
	H	H	H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	48 h	83%
	Me	Me	H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	72 h	96%
	Me	Et	H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	96 h	98%
	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	96 h	28%
	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		H	Propargílico	Z	Aleno	t.a.	96 h	84%

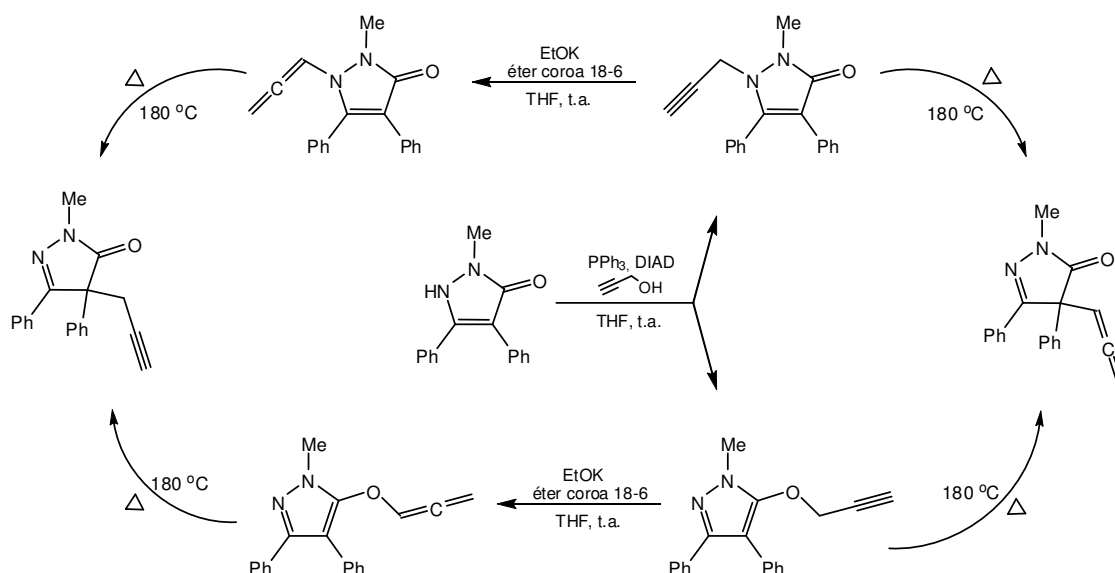
Tabela II.31 (continuação)

X	R ₁	R ₂	R ₃	Derivado	Isômero da Enamina	Produto	Reatividade térmica		
							Temperatura	Tempo	Rendimento
Ad	H	H	H	Propargílico	<i>E</i>	Piridina	180 °C	15 min.	80%
					<i>Z</i>	Aleno	t.a.	60 h	95%
	H	H	-	Alílico	<i>Z</i> e <i>E</i>	Óximas	180 °C	2,5 h	99%
	H	H	Me	Propargílico	<i>E</i>	Piridina	180 °C	1 h	80%
	H	H	Et	Propargílico	<i>E</i>	Piridina	180 °C	1 h	71%
	H	H	TMS	Propargílico	<i>E</i>	Piridina	180 °C	2h30min.	33%
	Me	Me	H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	-20 °C	90 dias	100%
					<i>Z</i>	Aleno	-4 °C	25 dias	100%
					<i>Z</i>	Aleno	t.a.	48 h	99%
					<i>E</i>	Aleno	70 °C	200 h	54%
					<i>E</i>	Trieno	180 °C	15 min.	70%
	Me	Et	H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	t.a.	100 h	93%
	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	t.a.	100 h	28%
	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	t.a.	100 h	64%
TBDMS	H	H	H	Propargílico	<i>E</i>	Piridina ⁶⁷	180 °C	5 min.	88%
					<i>Z</i>	Aleno	t.a.	24 h	68%
TIPS	H	H	H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	t.a.	24 h	98%
TBDPS	H	H	H	Propargílico	<i>Z</i>	Aleno	t.a.	96 h	92%

No estudo de derivados de hidrazinas foi possível a síntese de um sistema susceptível de rearranjo térmico a 180 °C a partir da *N*-tosil-hidrazina obtendo-se, após um conjunto de reacções em cascata, uma di-hidropiridina substituída derivada da hidrazina.



No que diz respeito a derivados de hidrazinas cíclicas, neste caso pirazolonas, pode concluir-se que os derivados *N*- e *O*-propargilados destes heterociclos rearranjam à temperatura de 180 °C. Quando colocados na presença de base, estes substratos isomerizam para os derivados alénicos. O aquecimento destes últimos também provoca o rearranjo [3,3]-sigmatrópico, obtendo-se no fim um novo isómero propargilado.



Nas **Tabela II.32** e **Tabela II.33** estão resumidos todos os resultados obtidos dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidrazinas.



Tabela II.32 – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidrazinas acíclicas (**azoto** ligado ao azoto do sistema 3-aza-Cope).

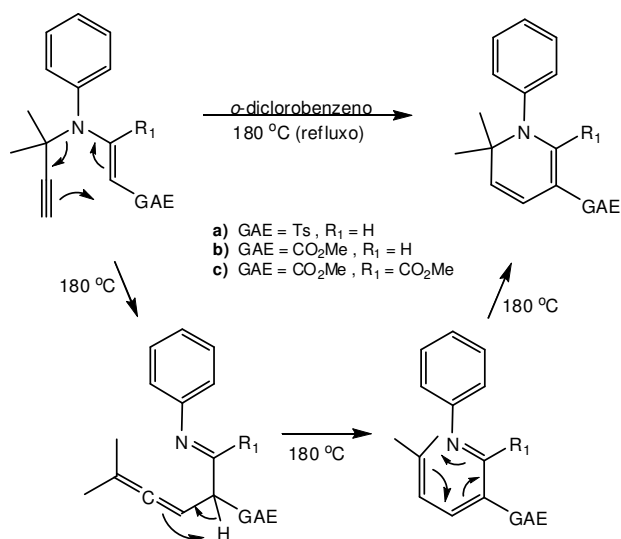
X	R ₁	R ₂	GAE	Derivado	Produto	Reactividade térmica		
						Temperatura	Tempo	Rendimento
Ts	Me	Me	Ts	Propargílico	Di-hidropiridina	180 °C	25 min.	67%
Me	H	H	CO ₂ Me	Alílico	Hidrazonas ⁶⁷	259 °C	10 min.	73%



Tabela II.33 – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de hidrazinas cíclicas (**azoto** ligado ao azoto do sistema 3-aza-Cope).

X	R	Estrutura	Produto	Reactividade térmica		
				Temperatura	Tempo	Rendimento
Me	Propargilo	A	C	180 °C	1 h	35%
Me	Propargilo	B	C	180 °C	10 min.	90%
Ph	Propargilo	A	C	180 °C	10 min.	72%
Ph	Propargilo	B	C	180 °C	10 min.	100%
Me	Alenilo	A	D	180 °C	30 min.	30%
Me	Alenilo	B	D	180 °C	10 min.	80%

Estudos levados a cabo com derivados de anilina permitiram concluir que os rearranjos 3-aza-Cope promovidos por aquecimento a 180 °C levaram à formação de di-hidropiridinas substituídas, que são obtidas com bons rendimentos e baixos tempos de reacção.



Na **Tabela II.34** estão resumidos todos os resultados obtidos dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de anilina.

Por último, os estudos realizados com o derivado tiocarbamoilado de *N*-hidroxi-imidazole vieram provar que este composto é um precursor viável na síntese de 4-tio-imidazole. Após o rearranjo térmico de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole obtêm-se dois isómeros, o isómero substituído na posição 2 do anel e o isómero substituído na posição 4 do anel. Este, por hidrólise do tiocarbamato poderá originar o produto desejado.

Este método pode ser utilizado para a obtenção de anéis imidazole com um átomo de enxofre na posição 4.

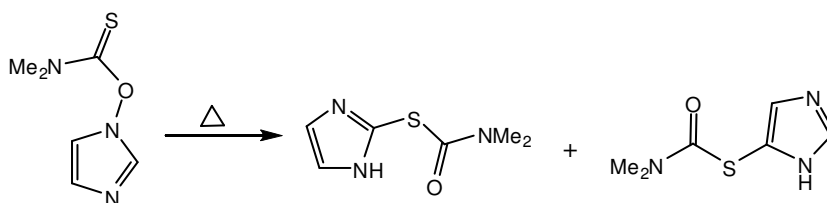




Tabela II.34 – Tabela resumo dos sistemas susceptíveis de rearranjo [3,3]-sigmatrópicos de derivados de aminas (carbono ligado ao azoto do sistema 3-aza-Cope).

X	R ₁	R ₂	R ₃	Derivado	GAE	Produto	Reactividade térmica		
							Temperatura	Tempo	Rendimento
Ph	Me	Me	H	Propargílico	CO ₂ Me	Di-hidropiridina	180 °C	16 h	81%
Ph	Me	Me	H	Propargílico	Ts	Di-hidropiridina	180 °C	5 min.	95%
Ph	Me	Me	CO ₂ Me	Propargílico	CO ₂ Me	Di-hidropiridina	180 °C	75 min.	90%
ciclo-hexilo	H	H	CO ₂ Me	Alílico	CO ₂ Me	Iminas ⁶⁷	259 °C	5 h	8%

III. Capítulo

Parte Experimental

III.1.1. Preâmbulo

Para a realização experimental deste trabalho foi necessário recorrer a alguns procedimentos de carácter geral e equipamentos específicos. Os procedimentos e características técnicas dos equipamentos são descritos:

- Os **reagentes** adquiridos comercialmente não foram purificados salvo indicação em contrário.
- Os **solventes**, quando necessário, foram secos e/ou purificados por processos descritos na literatura.⁹⁷
- As **cromatografias em camada fina** (c.c.f.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura.
- As **cromatografias em camada preparativa** (c.c.p.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm ou 1 mm.
- As cromatografias em camada foram reveladas com luz ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm ou recorrendo a pulverização com o revelador indicado a cada situação.
- As **cromatografias em coluna** de sílica (c.c.) foram realizadas utilizando sílica Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 230 – 400 “mesh” como fase estacionária.
- O eluente utilizado em cada cromatografia é referido na reacção, mencionando-se a proporção volumétrica dos vários solventes (no caso de eluentes mistos).
- Os **espectros de Infravermelho** (I.V.) foram traçados num espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT-IR. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
 - ✓ Suporte de amostra utilizado:
 - KBr (em pastilha de brometo de potássio para produtos sólidos);
 - NaCl (em células de cloreto de sódio para produtos líquidos e óleos).
 - ✓ Frequência do máximo de uma banda de absorção (ν_{\max} em cm^{-1});
 - ✓ Atribuição a um grupo funcional na molécula (quando possível).

- Os **espectros de ressonância magnética nuclear** (RMN) foram traçados num espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Utilizou-se o sinal característico de cada solvente deuterado como padrão interno. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
 - ✓ Solvente deuterado utilizado;
 - ✓ Desvio químico de cada sinal (δ , ppm);
 - ✓ Intensidade relativa do sinal (nH, nº de prótons);
 - ✓ Multiplicidade do sinal (consultar lista de abreviaturas);
 - ✓ Constante de acoplamento sempre que se possa calcular (J, em Hertz);
 - ✓ Atribuição na molécula (sempre que possível).

 - Os **pontos de fusão** (p.f.) foram medidos num aparelho de placa aquecida Kofler, modelo Reichert Thermovar e não foram corrigidos.

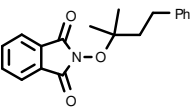
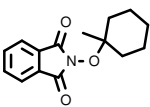
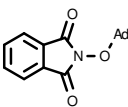
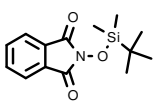
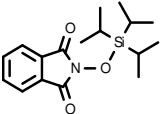
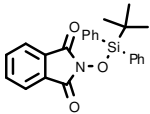
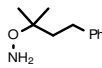


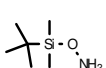

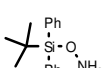

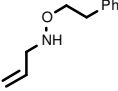



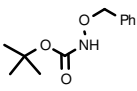
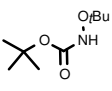
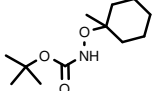
 - Os **espectros de massa de alta resolução** (E.M.A.R.) foram obtidos na Unidade de Espectrometria de Masas da Universidade de Santiago de Compostela (Micromass; modelo: Autospec). Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
 - ✓ [m/z (alta resolução)] razão massa/carga do ião molecular;
 - ✓ Fórmula molecular e massa exacta teórica do ião molecular correspondente.

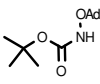
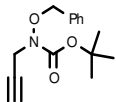
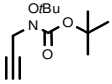
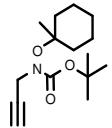
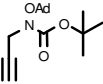
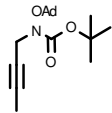
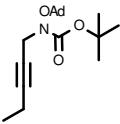
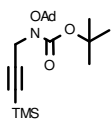

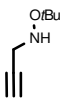
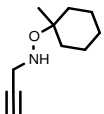

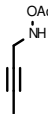
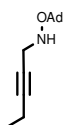
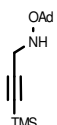
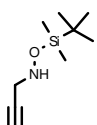
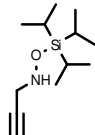
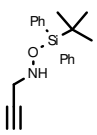




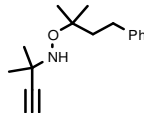
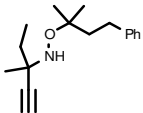
 - Os **espectros de massa de baixa resolução** foram obtidos no Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa (GC-TOF Micromass; modelo: GTC). Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
 - ✓ Método ionização;
 - ✓ Razão massa/carga (m/z);
 - ✓ Atribuição do ião ou fragmento molecular (quando possível);
 - ✓ Intensidade do pico relativa à do pico base (%).
- (Nota: *M* representa a massa molecular do produto inicial a ser analisado).
-
- As **microanálises** foram realizadas num Thermo finnigan-CE Instruments Modelo: Flash EA 1112 CHNS, no Laboratório de Microanálises do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:

- ✓ Percentagem determinada dos elementos no composto em análise;
- ✓ Fórmula molecular e percentagem teórica dos vários elementos.

III.1.2. Índice Gráfico de Compostos

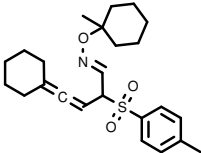
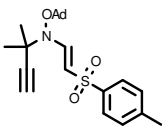
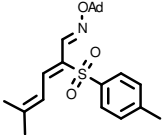
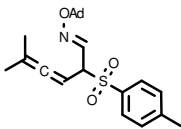
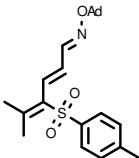
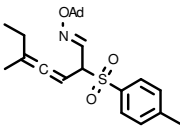
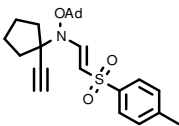
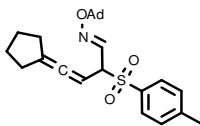
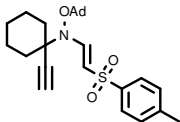
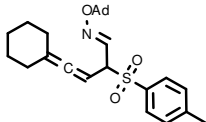
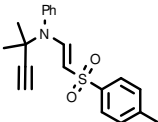
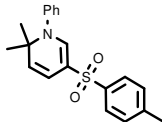
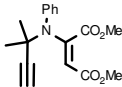
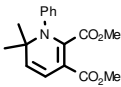
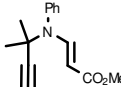
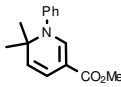
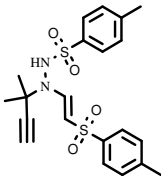
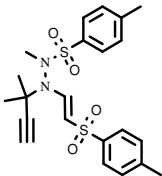
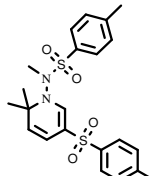
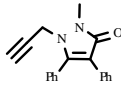
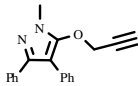
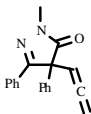
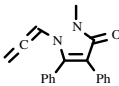
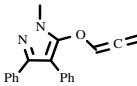
No índice gráfico de compostos que se apresenta em seguida estão representados todos os compostos sintetizados, isolados e caracterizados. Incluem-se ainda compostos parcialmente caracterizados (por ^1H -RMN).

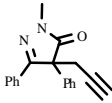
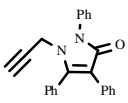
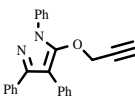
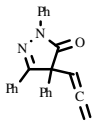
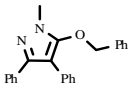
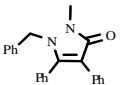
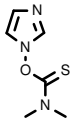
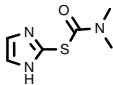
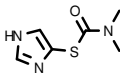
201	202	203	204
Pág. 169	Pág. 170	Pág. 170	Pág. 172
			
205	206	125m	125f
Pág. 173	Pág. 173	Pág. 171	Pág. 171
			
125e	125j	125k	125l
Pág. 171	Pág. 174	Pág. 174	Pág. 175
			
126a	126b	126c	126d
Pág. 175	Pág. 176	Pág. 176	Pág. 177
			
126e	133a	133d	133f
Pág. 177	Pág. 178	Pág. 178	Pág. 179
			

133e	134a	134d	134f
Pág. 179	Pág. 180	Pág. 180	Pág. 181
			
134e	134g	134h	134i
Pág. 182	Pág. 182	Pág. 183	Pág. 183
			
135a	135d	135f	135e
Pág. 184	Pág. 184	Pág. 185	Pág. 185
			
135g	135h	135i	135j
Pág. 186	Pág. 186	Pág. 187	Pág. 188
			
135k	135l	143a	143b
Pág. 188	Pág. 189	Pág. 190	Pág. 190
			
143c	143d	144a	144b
Pág. 191	Pág. 191	Pág. 193	Pág. 194
			

144c	144d	144e	144f
Pág. 194	Pág. 195	Pág. 196	Pág. 196
144g	144h	144i	144j
Pág. 197	Pág. 197	Pág. 198	Pág. 198
144k	144l	167	207
Pág. 199	Pág. 199	Pág. 201	Pág. 201
160c	161c	192	193
Pág. 203	Pág. 204	Pág. 205	Pág. 205
127a	132	127b	127c
Pág. 206	Pág. 207	Pág. 210	Pág. 211
127d	129d	127e	129e
Pág. 213	Pág. 213	Pág. 214	Pág. 216

136a Pág. 217	138a Pág. 217	141 Pág. 219	136d Pág. 219
138d Pág. 219	138f Pág. 221	136e Pág. 223	138e Pág. 192
136g Pág. 225	142g Pág. 227	136h Pág. 227	142h Pág. 229
136i Pág. 229	142i Pág. 230	136j Pág. 230	138j Pág. 231
138k Pág. 232	138l Pág. 234	149a Pág. 237	149d Pág. 239
149e Pág. 240	149f Pág. 242	145g Pág. 244	149g Pág. 244

149h	145i	150	149i
Pág. 246	Pág. 249	Pág. 249	Pág. 248
			
152	149j	145k	149k
Pág. 253	Pág. 255	Pág. 257	Pág. 257
			
145l	149l	185a	188a
Pág. 259	Pág. 259	Pág. 262	Pág. 263
			
185b	188b	185c	188c
Pág. 264	Pág. 264	Pág. 265	Pág. 265
			
162c	163c	166	171a
Pág. 267	Pág. 268	Pág. 269	Pág. 270
			
172a	178a	179	180
Pág. 270	Pág. 271	Pág. 272	Pág. 273
			

183	171b	172b	178b
Pág. 273	Pág. 274	Pág. 274	Pág. 275
			
177	176	198	199
Pág. 276	Pág. 277	Pág. 279	Pág. 279
			
200			
Pág. 279			
			

III.2. Sínteses Prévias

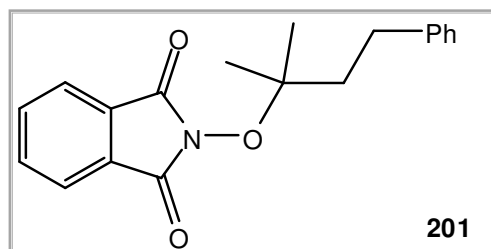
III.2.1. Síntese de *O*-(*terc*-alquil)-hidroxilaminas

III.2.1.1. Método geral para alquilação de *N*-hidroxiftalimida

Num balão colocou-se o álcool terciário requerido em DCM seco ($\approx 1\text{M}$) e sob atmosfera de N_2 . Colocou-se a reacção a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se 1 eq. de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Ao fim de 5 min. adicionou-se 1 eq. de *N*-hidroxiftalimida (em porções). Deixou-se a reacção atingir a temperatura ambiente. Ao fim de 24 h a reacção foi parada por adição de solução saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com DCM (2x50 ml). As fases orgânicas foram juntas e lavadas com HCl 1M (2x50 ml). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash sílica (DCM/*n*-Hex/ Et_2O (1:1:10%).

III.2.1.1.1. *N*-(1,1-Dimetil-3-fenilpropiloxi)ftalimida

Pelo método geral **III.2.1.1** obteve-se *N*-[(1,1dimetil)-3-fenil-propiloxi]ftalimida (**201**) a partir de 37,8 mmol (6 ml) de 2-metil-4-fenil-2-butanol com um rendimento de 99% (7,33 g) na forma de sólido amarelado. (**Nota:** as proporções de reagentes utilizada nesta reacção foi de 1,5 eq. de álcool / 2 eq. de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ / 1 eq. de *N*-hidroxiftalimida).



p.f.: $78\text{ }^\circ\text{C}$ – $79\text{ }^\circ\text{C}$ (DCM) (Lit. $78,5\text{ }^\circ\text{C}$ – $80\text{ }^\circ\text{C}$).

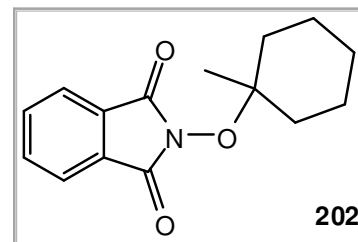
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,86 - 7,83 (2H, m, Ar-H); 7,78 - 7,75 (2H, m, Ar-H); 7,32 - 7,26 (4H, m, Ar-H); 7,21 - 7,17 (1H, m, Ar-H); 2,92 – 2,87 (2H, m, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2,05 – 2,00 (2H, m, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 1,45 (6H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3026; 2978; 1791 ($\text{C}=\text{O}$); 1735 ($\text{C}=\text{O}$); 1604; 1467; 1371; 1187; 1078; 969; 877; 700.

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁶⁹

III.2.1.1.2. *N*-(1-Metilciclo-hexiloxi)ftalimida

Pelo método geral III.2.1.1 obteve-se *N*-(1-metilciclo-hexiloxi)ftalimida (**202**) a partir de 13,1 mmol (1,50 g) de 1-metilciclo-hexanol com um rendimento de 86% (1,70 g) na forma de sólido branco. (**Nota:** as proporções de reagentes utilizada nesta reacção foi de 1 eq. de álcool / 1 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / 0,5 eq. de *N*-hidroxiftalimida).



p.f.: 90 °C – 91 °C (DCM)

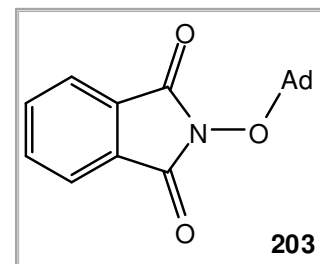
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,82 – 7,78 (2H, m, Ar-H); 7,74 – 7,71 (2H, m, Ar-H); 1,87 – 1,78 (4H, m, CH_2); 1,66 – 1,60 (2H, m, CH_2); 1,45 – 1,37 (4H, m, CH_2); 1,33 (6H, s, CH_3).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3099; 2933; 2863; 1787 (C=O); 1739 (C=O); 1613; 1466; 1354; 1107; 967; 878; 704.

Produto referido na literatura.⁶⁹

III.2.1.1.3. *N*-(Adamantiloxi)ftalimida

Pelo método geral III.2.1.1 obteve-se *N*-(adamantiloxi)ftalimida (**203**) a partir de 30,6 mmol (4,66 g) de 1-hidroxi-adamantano com um rendimento de 91% (8,29 g) na forma de sólido branco.



p.f.: 196 °C – 198 °C (DCM) [Lit. 189 °C (EtOH)].

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,84 – 7,82 (2H, m, Ar-H); 7,75 – 7,73 (2H, m, Ar-H); 2,22 (3H, sl, Ad-H); 1,96 (6H, sl, Ad-H); 1,66 – 1,59 (6H, m, Ad-H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 165,5 ($\text{C}=\text{O}$); 134,2 (Ar-C); 129,1 (Ar-C); 123,3 (Ar-C); 85,4 (OC_{Ad}); 40,9 (Ad-C); 35,8 (Ad-C); 30,8 (Ad-C).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3029; 2913; 2851; 1786 (C=O); 1732 (C=O); 1611; 1463; 1354; 1057; 969; 878; 708.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.⁹⁸

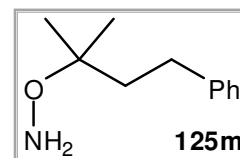
III.2.1.2. Método geral para hidrazinólise de *N*-(*terc*-alquiloxi)ftalimidas

Num balão colocou-se a *N*-(*terc*-alquiloxi)ftalimida requerida em DCM/EtOH (5:1) ($\approx 0,3$ M). Adicionou-se 3 eq. de hidrato de hidrazina. A reacção foi deixada a reagir à temperatura ambiente durante 16 h. Observou-se a formação de um precipitado branco (*N*-

hidroxiftalazida). O precipitado foi filtrado a pressão reduzida e lavado com EtOH. O solvente foi evaporado. O produto foi purificado por coluna sílica flash [Et₂O/*n*-Hex (1:3)].

III.2.1.2.1. *O*-(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.1.2** obteve-se *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**125m**) a partir de 24,7 mmol (7,30 g) de *N*-(1,1-dimetil-3-fenilpropiloxy)ftalimida (**201**) com um rendimento de 95% (4,02 g) na forma de óleo amarelo pálido.



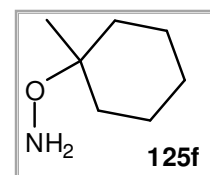
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,35 - 7,31 (2H, m, Ar-H); 7,27 - 7,21 (3H, m, Ar-H); 4,89 (2H, sl, NH₂); 2,70 - 2,66 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,92 - 1,88 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,28 (6H, s, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3319 (N-H); 3062; 3026; 2974; 2865; 1586; 1495; 1455; 1361; 1212; 1157; 897; 735; 698.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁶⁹

III.2.1.2.2. *O*-(1-Metilciclo-hexil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.1.2** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**125f**) a partir de 1,93 mmol (500 mg) de *N*-(1-metilciclo-hexiloxy)ftalimida (**202**) com um rendimento de 60% (150 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 4,70 (2H, sl, NH₂); 1,70 - 1,66 (2H, m, CH₂); 1,46 - 1,22 (8H, m, CH₂); 1,09 (3, s, CH₃).

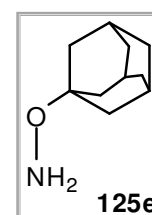
IV (NaCl; cm⁻¹): 3317 (N-H); 2931; 2860; 1446; 1143; 960; 895.

Produto referido na literatura.⁶⁹

III.2.1.2.3. *O*-Adamantil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.1.2** obteve-se *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) a partir de 26,9 mmol (8,00 g) de *N*-(adamantiloxy)ftalimida (**203**) com um rendimento de 93% (4,20 g) na forma de sólido branco.

p.f.: 87 °C - 89 °C (DCM).



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 4,77 (2H, sl, NH_2); 2,15 (3H, sl, Ad- $\underline{\text{H}}$); 1,75 (6H, sl, Ad- $\underline{\text{H}}$); 1,66 – 1,58 (6H, m, Ad- $\underline{\text{H}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 75,9 (OC_{Ad}); 40,3 (Ad- $\underline{\text{C}}$); 36,5 (Ad- $\underline{\text{C}}$); 30,4 (Ad- $\underline{\text{C}}$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3285 (NH); 2907; 2848; 1593; 1452; 1351; 1068; 916; 733.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁹⁸

III.2.2. Síntese de *O*-silil-hidroxilaminas

III.2.2.1. Método geral para sililação de *N*-hidroxiftalimida

Num balão colocou-se *N*-hidroxiftalimida em THF seco (≈ 1 M) sob atmosfera de N_2 . Adicionou-se 1,2 eq. de NaH (60% dispersão em óleo mineral). Observou-se a libertação de H_2 . Ao fim de 15 min. adicionou-se 1,1 eq. de cloreto de silano adequado. A reacção foi deixada a reagir à temperatura ambiente durante 16 h. A reacção foi parada por evaporação do solvente. O produto foi purificado por coluna sílica flash [DCM/*n*-Hex (1:1)].

III.2.2.1.1. *N*-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ftalimida

Pelo método geral III.2.2.1 obteve-se *N*-(*tert*-butildimetilsililoxi)ftalimida (**204**) a partir de 1,35 mmol (203 mg) de cloreto de *tert*-butildimetilsilano com um rendimento de 39% (133 mg) na forma de cristais brancos.

p.f.: 44 °C – 45 °C (DCM).

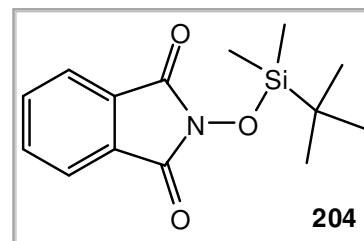
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,79 - 7,76 (2H, m, Ar- $\underline{\text{H}}$); 7,71 - 7,69 (2H, m, Ar- $\underline{\text{H}}$); 1,05 (9H, s, $\text{SiC}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 0,26 (6H, s, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 163,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$); 134,1 (Ar- $\underline{\text{C}}$); 129,1 (Ar- $\underline{\text{C}}$); 123,2 (Ar- $\underline{\text{C}}$); 25,5 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 18,3 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}_3})_3$); -5,0 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 2930; 2859; 1792 ($\text{C}=\text{O}$); 1731 ($\text{C}=\text{O}$); 1615; 1466; 1254; 1190; 983; 879; 829; 788; 700.

m/z (IE): 262 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Si}^+$, 0,2); 220 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Si}^+$, 79); 146 ($\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_2^+$, 21); 97 (22); 83 (21); 69 (28); 57 (C_4H_9^+ , 100).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.



III.2.2.1.2. *N*-(tri-Isopropilsililoxi)ftalimida

Pelo método geral III.2.2.1 obteve-se *N*-(tri-isopropilsililoxi)ftalimida (**205**) a partir de 33 mmol (7,15 ml) de cloreto de tri-isopropilsilano com um rendimento de 77% (7,50 g) na forma de cristais brancos.

p.f.: 71 °C – 73 °C (DCM).

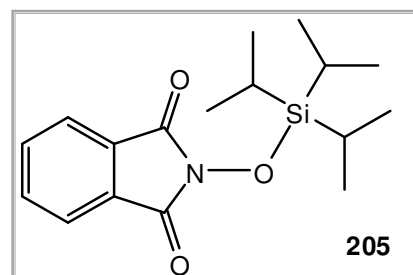
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,80 - 7,77 (2H, m, Ar-H); 7,73 - 7,70 (2H, m, Ar-H); 1,36 (3H, h, *J* = 7,4 Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃); 1,16 (18H, d, *J* = 7,4 Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 164,2 (C=O); 134,2 (Ar-C); 129,2 (Ar-C); 123,2 (Ar-C); 17,7 (Si[CH(CH₃)₂]₃); 12,5 (Si[CH(CH₃)₂]₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2943; 2868; 1789 (C=O); 1736 (C=O); 1465; 1383; 1190; 983; 880; 700.

m/z (IE): 276 (C₁₄H₁₈NO₃Si⁺, 100); 146 (C₈H₄NO₂⁺, 8); 130 (40); 102 (17).

EMAR: calculado para C₁₇H₂₆NO₃Si (M⁺ + 1): 320,168197; obtido: 320,167099.

III.2.2.1.3. *N*-(*tert*-Butildifenilsililoxi)ftalimida

Pelo método geral III.2.2.1 obteve-se *N*-(*tert*-butildifenilsililoxi)ftalimida (**206**) a partir de 33 mmol (8,10 ml) de cloreto de *tert*-butildifenilsilano com um rendimento de 79% (9,60 g) na forma de cristais brancos.

p.f.: 133 °C – 135 °C (DCM).

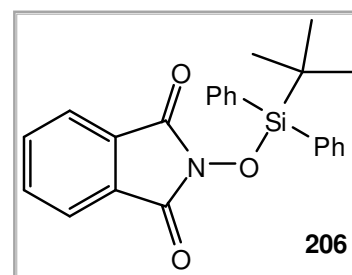
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,80 (4H, d, *J* = 6,7 Hz, Ar-H); 7,59 (4H, sl, Ar-H); 7,41 – 7,32 (6H, m, Ar-H); 1,27 (9H, s, Si[C(CH₃)₃]).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 163,2 (C=O); 136,2 (Ar-C); 133,8 (Ar-C); 130,6 (Ar-C); 130,4 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 127,5 (Ar-C); 122,9 (Ar-C); 26,9 (Si[C(CH₃)₃]); 19,9 (Si[C(CH₃)₃]).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3073; 2932; 2859; 1792 (C=O); 1732 (C=O); 1467; 1428; 1189; 1115; 983; 879; 696.

m/z (IE): 344 (C₂₀H₁₄NO₃Si⁺, 100); 197 (C₁₂H₉OSi⁺⁺, 15); 130 (40); 102 (17); 77 (C₆H₅⁺, 10).

EMAR: calculado para C₂₄H₂₄NO₃Si (M⁺ + 1): 402,152547; obtido: 402,151767.

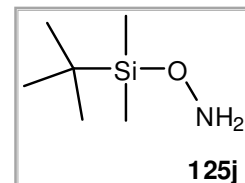
III.2.2.2. Método geral para hidrazinólise de *N*-(sililoxi)ftalimidas

Num balão colocou-se a *N*-(sililoxi)ftalimida requerida em DCM/EtOH (5:1) (≈0,12 M). Adicionou-se 3 eq. de hidrato de hidrazina. A reacção foi deixada a reagir à temperatura

ambiente durante 16 h. Observou-se a formação de um precipitado branco (*N*-hidroxiftalazida). O precipitado foi filtrado por pressão reduzida e lavado com EtOH. Os solventes foram reunidos e evaporados à secura. O produto foi purificado por coluna sílica flash [Et₂O/*n*-Hex (1:3)].

III.2.2.2.1. *O*-(*tert*-Butildimetilsilil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.2.2 obteve-se *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-hidroxilamina (**125j**) a partir de 3,9 mmol (1,07 g) de *N*-(*tert*-butildimetilsililoxi)ftalimida (**204**) com um rendimento de 46% (260 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 5,07 (2H, sl, NH₂); 0,91 (9H, s, SiC(CH₃)₃); 0,10 (6H, s, Si(CH₃)₂).

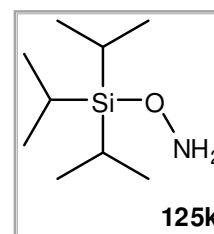
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 26,2 (SiC(CH₃)₃); 18,0 (Si(CH₃)₃); -5,8 (Si(CH₃)₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3318 (N-H); 2930; 2857; 1585; 1471; 1253; 1185; 908; 834; 781.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.⁹⁹

III.2.2.2.2. *O*-(tri-Isopropilsilil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.2.2 obteve-se *O*-(tri-isopropilsilil)-hidroxilamina (**125k**) a partir de 21,9 mmol (7,00 g) de *N*-(tri-isopropilsililoxi)ftalimida (**205**) com um rendimento de 72% (3,00 g) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 5,02 (2H, sl, NH₂); 1,18 (3H, h, *J* = 7,1 Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃); 1,07 (18H, d, *J* = 7,1 Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 18,0 (Si[CH(CH₃)₂]₃); 11,6 (Si[CH(CH₃)₂]₃).

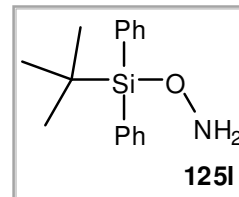
IV (NaCl; cm⁻¹): 3310 (NH); 2944; 2866; 1582; 1463; 1184; 998; 883; 755; 677.

m/z (IE): 146 (C₆H₁₆NOSi⁺, 88); 118 (15); 76 (100); 61 (32).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

III.2.2.2.3. *O*-(*tert*-Butildifenilsilil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.2.2 obteve-se *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-hidroxilamina (**125I**) a partir de 22,4 mmol (9,00 g) de *N*-(*tert*-butildifenilsililoxi)ftalimida (**206**) com um rendimento de 84% (5,05 g) na forma de cristais brancos.



p.f.: 74 °C – 76 °C (Et₂O) [Lit. 87 °C – 89 °C (Et₂O/*n*-Hex)].

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,73 (4H, d, *J* = 6,5 Hz, Ar-H); 7,45 – 7,36 (6H, m, Ar-H); 1,09 (9H, s, Si[C(CH₃)₃]).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3310 (N-H); 3071; 2931; 2857; 1579; 1472; 1427; 1113; 907; 822; 738; 700.

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁰

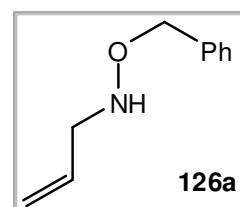
III.2.3. Alilação de *O*-alquil-hidroxilaminas

III.2.3.1. Método geral

Num balão colocou-se a *O*-alquil-hidroxilamina requerida em DMF seco (≈ 0,6M) sob atmosfera de N₂. Adicionou-se 1 eq. de NaH (60% dispersão em óleo mineral). Observou-se a libertação de H₂ (para hidroxilaminas na forma de hidrocloreto repetir a adição de mais 1 eq. de base). Ao fim de 5 min. foi adicionado 1 eq. de brometo de alilo. A reacção foi deixada reagir por 2 h à temperatura ambiente. O *work-up* foi feito adicionando H₂O e extraíndo com AcOEt (3x). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et₂O / *n*-Hex (1:1)].

III.2.3.1.1. *N*-Alil-*O*-benzil-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.3.1 obteve-se *N*-alil-*O*-benzil-hidroxilamina (**126a**) a partir de 3,1 mmol (500 mg) de *O*-benzil-hidroxilamina hidrocloreto com um rendimento de 52% (265 mg) na forma de um óleo incolor.



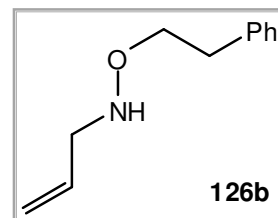
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,37 – 7,30 (5H, m, Ar-H); 5,98 – 5,88 (1H, m, NCH₂CH=CH₂); 5,25 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, NCH₂CH=CH₂ *trans*); 5,18 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH₂CH=CH₂ *cis*); 4,73 (2H, s, OCH₂Ar); 3,56 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, NCH₂CH=CH₂).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3262 (N-H); 3065; 3031; 2912; 2856; 1495; 1454; 1364; 992; 919; 744; 697.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰¹

III.2.3.1.2. *N*-Alil-*O*-fenetil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.3.1** obteve-se *N*-alil-*O*-fenetil-hidroxilamina (**126b**) a partir de 1,75 mmol (240 mg) de *O*-fenetil-hidroxilamina com um rendimento de 58% (180 mg) na forma de um óleo incolor.



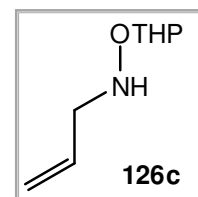
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,31 – 7,19 (5H, m, Ar-H); 5,96 – 5,86 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,49 (1H, sl, NH); 5,21 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ trans); 5,16 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ cis); 3,91 (2H, t, $J = 7,1$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,52 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,90 (2H, t, $J = 7,1$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 138,9 (Ar-C); 134,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 128,8 (Ar-C); 128,2 (Ar-C); 126,0 (Ar-C); 117,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 74,6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 54,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 35,2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3269 (N-H); 3064; 3027; 2917; 2862; 1603 (C=C); 1496; 1454; 1048; 993; 922; 747; 699.

III.2.3.1.3. *N*-Alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piranil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.3.1** obteve-se *N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piranil)-hidroxilamina (**126c**) a partir de 2,13 mmol (250 mg) de *O*-(tetra-hidro-2*H*-piranil)-hidroxilamina com um rendimento de 48% (160 mg) na forma de um óleo incolor.

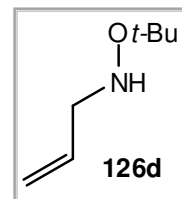


^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 5,95 – 5,87 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,71 (1H, sl, NH); 5,22 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ trans); 5,14 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ cis); 4,57 (1H, s, $\text{OCH}[-(\text{CH}_2)_4\text{O}-]$); 3,91 (1H, sl, CH_2); 3,58 – 3,57 (2H + 1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}_2$); 1,77 – 1,52 (6H, m, CH_2).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3264 (N-H); 3079; 2941; 2855; 1441; 1355; 1202; 1108; 1077; 1037; 1020; 917; 870.

III.2.3.1.4. *N*-Alil-*O*-(*tert*-butil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.3.1** obteve-se *N*-alil-*O*-(*tert*-butil)-hidroxilamina (**126d**) a partir de 2,39 mmol (300 mg) de *O*-(*tert*-butil)-hidroxilamina hidrocloreto com um rendimento de 40% (123 mg) na forma de um óleo incolor. (Nota: produto volátil na bomba vácuo).

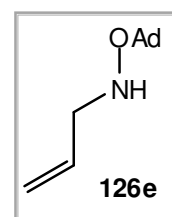


¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 5,95 – 5,85 (1H, m, NCH₂CH=CH₂); 5,20 (1H, d, *J* = 16,8 Hz, NCH₂CH=CH₂ *trans*); 5,13 (1H, d, *J* = 10,1 Hz, NCH₂CH=CH₂ *cis*); 4,86 (1H, sl, NH); 3,46 (2H, d, *J* = 6,2 Hz, NCH₂CH=CH₂); 1,17 (9H, s, OC(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3400 (N-H); 2958; 2924; 2854; 1462; 1208; 1149.

III.2.3.1.5. *O*-Adamantil-*N*-alil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.3.1** obteve-se *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina (**126e**) a partir de 2,99 mmol (500 mg) de *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 50% (310 mg) na forma de um óleo amarelado.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 5,95 – 5,85 (1H + 1H, m + sl, NCH₂CH=CH₂ + NH); 5,21 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, NCH₂CH=CH₂ *trans*); 5,15 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH₂CH=CH₂ *cis*); 3,48 (2H, d, *J* = 6,4 Hz, NCH₂CH=CH₂); 2,12 (3H, sl, Ad-H); 1,76 (6H, sl, Ad-H); 1,63 – 1,56 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 134,5 (NCH₂CH=CH₂); 119,4 (NCH₂CH=CH₂); 56,8 (NCH₂CH=CH₂); 76,8 (O-C_{Ad}); 41,9 (Ad-C); 37,5 (Ad-C); 31,5 (Ad-C).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3255 (N-H); 2909; 2852; 1453; 1351; 1302; 1201; 1078; 921, 721.

m/z (IE): 207 (M⁺, 1); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100).

EMAR: calculado para C₁₃H₂₂NO (M⁺ +1): 208,170140; obtido: 208,170298.

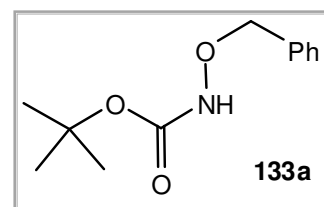
III.2.4. Propargilação de *O*-alquil-hidroxilaminasIII.2.4.1. Método geral para protecção de *O*-alqui-hidroxilaminas com BOC₂O

Num balão colocou-se a *O*-alquil-hidroxilamina requerida e 1 eq. de BOC₂O. Adicionou-se 0,1 eq. de I₂. Observou-se a libertação de CO₂. Ao fim de 1 h a reacção foi

parada. Adicionou-se Et₂O, lavou-se com uma solução de Na₂S₂O₃ (5%) e uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et₂O / *n*-Hex (1:4)].

III.2.4.1.1. Benziloxicarbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.1** obteve-se benziloxicarbamato de *tert*-butilo (**133a**) a partir de 1,57 mmol (250 mg) de *O*-benzil-hidroxilamina hidrocloreto com um rendimento de 95% (669 mg) na forma de um sólido branco. (**Nota:** neste caso, como a hidroxilamina apresentava-se sob a forma de hidrocloreto, foi necessário libertar por adição de 2,2 eq de K₂CO₃ e gotas de H₂O e esperar 1 h antes de adicionar BOC₂O).



p.f.: 45 °C – 46 °C (Et₂O) (Lit. 45 °C – 46 °C).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,40 – 7,34 (5H, m, Ar-H); 7,09 (1H, sl, NH); 4,86 (2H, s, OCH₂Ar); 1,48 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

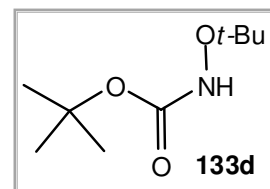
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 156,2 (C=O); 135,2 (Ar-H); 128,6 (Ar-H); 128,0 (Ar-H); 81,2 (CO₂C(CH₃)₃); 78,0 (OCH₂Ar); 27,7 (CO₂C(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3292 (N-H); 3032; 2978; 2928; 1719 (C=O); 1455; 1368; 1249; 1166; 1108; 746; 697.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰²

III.2.4.1.2. *tert*-Butoxicarbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.1** obteve-se *tert*-butoxicarbamato de *tert*-butilo (**133d**) a partir de 7,96 mmol (1,00 g) de *O-tert*-butil-hidroxilamina hidrocloreto com um rendimento de 80% (1,22 g) na forma de um sólido branco. (**Nota:** neste caso, como a hidroxilamina se apresentava sob a forma de hidrocloreto, foi necessário libertar por adição de 2,2 eq de K₂CO₃ e gotas de H₂O e esperar 1 h antes de adicionar BOC₂O).



p.f.: 62 °C – 63 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 6,76 (1H, sl, NH); 1,46 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃); 1,23 (9H, s, OC(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 157,0 (C=O); 80,7 (CO₂C(CH₃)₃); 80,3 (OC(CH₃)₃); 27,7 (CO₂C(CH₃)₃); 25,7 (OC(CH₃)₃).

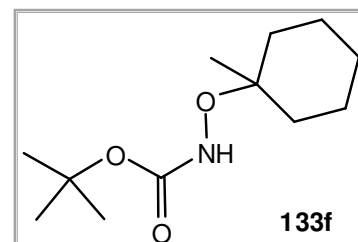
IV (NaCl; cm^{-1}): 3305 (N-H); 2976; 2921; 1738 (C=O); 1704 (C=O); 1470; 1366; 1249; 1161; 1103; 850; 788.

m/z (IE): 133 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 1); 73 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$, 0,5); 57 (C_4H_9^+ , 100).

EMAR: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 190,144319; obtido: 190,144522.

III.2.4.1.3. 1-Metilciclo-hexiloxicarbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.1** obteve-se 1-metilciclo-hexiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133f**) a partir de 7,58 mmol (750 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexiloxi)-hidroxilamina (**125f**) com um rendimento de 65% (865 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 49 °C – 50 °C (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 6,66 (1H, sl, NH); 1,77 – 1,71 (2H, m, CH_2); 1,65 – 1,57 (2H, m, CH_2); 1,47 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,43 – 1,25 (6H, m, CH_2); 1,18 (3H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 157,0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 81,3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$); 80,6 ($\text{O}-\text{C}_{\text{alif}}$); 34,4 (CH_2); 27,7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25,1 (CH_2); 23,4 (CH_3); 21,9 (CH_2).

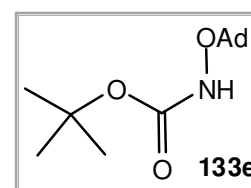
IV (NaCl; cm^{-1}): 3297 (N-H); 2977; 2933; 2863; 1738 (C=O); 1693 (C=O); 1448; 1392; 1367; 1247; 1161; 1102; 1011; 773.

m/z (IE): 173 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 0,1); 133 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 15); 97 ($\text{C}_7\text{H}_{13}^+$, 100); 57 (C_4H_9^+ , 95).

EMAR: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 230,175619; obtido: 230,175546.

III.2.4.1.4. Adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.1** obteve-se adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133e**) a partir de 5 mmol (836 mg) de *O*-(adamantil)-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 93% (1,24 g) na forma de um sólido branco.



p.f.: 99 °C – 100 °C (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 6,71 (1H, sl, NH); 2,16 (3H, sl, Ad-H); 1,78 (6H, sl, Ad-H); 1,65 – 1,60 (6H, m, Ad-H); 1,46 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 157,7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 81,1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$); 79,8 ($\text{O}-\text{C}_{\text{Ad}}$); 40,2 (Ad-C); 36,2 (Ad-C); 30,5 (Ad-C); 28,2 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3304 (N-H); 2977; 2910; 2952; 1754 (C=O); 1693 (C=O); 1455; 1367; 1244; 1168; 1110; 1068; 772.

m/z (IE): 211 ($C_{11}H_{17}NO_3$, 0,5); 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 93 (13); 79 (20).

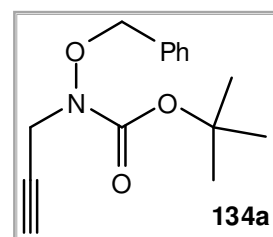
EMAR: calculado para $C_{15}H_{26}NO_3$ ($M^+ + 1$): 268,191269; obtido: 268,191244.

III.2.4.2. Método geral para propargilação de alquilocarbamatos de *tert*-butilo

Num balão colocou-se o alquilocarbamato de *tert*-butilo requerido em DMF seco ($\approx 0,5$ M) sob atmosfera de N_2 . Adicionou-se 1 eq. de NaH (60% dispersão em óleo mineral). Observou-se a libertação de H_2 . Ao fim de 5 min. foi adicionado 1 eq. de brometo de propargilo. A reacção foi deixada reagir por 2 h à temperatura ambiente. O *work-up* foi feito adicionando H_2O e extraíndo com AcOEt (3x). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et_2O / *n*-Hex (1:4)].

III.2.4.2.1. Benziloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.2** obteve-se benziloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134a**) a partir de 2 mmol (450 mg) de benziloxicarbamato de *tert*-butilo (**133a**) com um rendimento de 95% (500 mg) na forma de um óleo incolor.



1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz) δ : 7,45 – 7,43 (2H, m, Ar-H); 7,39 – 7,33 (3H, m, Ar-H); 4,94 (2H, s, OCH_2Ph); 4,13 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, $NCH_2C\equiv CH$); 2,25 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, $NCH_2C\equiv CH$); 1,51 (9H, s, $CO_2C(CH_3)_3$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 100,62 MHz) δ : 156,0 ($CO_2C(CH_3)_3$); 135,0 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 127,9 (Ar-C); 81,8 ($CO_2C(CH_3)_3$); 78,0 ($NCH_2C\equiv CH$); 77,3 (OCH_2Ph); 71,3 ($NCH_2C\equiv CH$); 39,8 ($NCH_2C\equiv CH$); 27,7 ($CO_2C(CH_3)_3$).

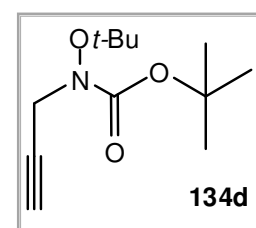
IV ($NaCl$; cm^{-1}): 3291 ($C\equiv C-H$); 3033; 2978; 2934; 2122 ($C\equiv C$); 1713 ($C=O$); 1455; 1369; 1239; 1163; 1091; 853; 748; 699.

m/z (IE): 261 (M^+ , 0,1); 205 ($C_{11}H_{11}NO_3$, 2); 91 ($C_7H_7^+$, 100); 77 ($C_6H_5^+$, 25); 57 ($C_4H_9^+$, 85).

Produto referido na literatura.¹⁰³

III.2.4.2.2. *tert*-Butoxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral **III.2.4.2** obteve-se *tert*-butoxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134d**) a partir de 0,53 mmol (100 mg) de *tert*-butoxicarbamato de *tert*-butilo (**133d**) com um rendimento



de 83% (100 mg) na forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,35 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3,84 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,19 (1H, t, $J = 2,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,47 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,23 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 158,4 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 82,0 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 81,6 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 78,6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 71,7 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 43,5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 28,0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26,9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3273 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 2978; 2934; 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1746 ($\text{C}=\text{O}$); 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 1478; 1367; 1233; 1161; 1082; 854.

m/z (IE): 218 (2); 176 (6); 154 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$, 100); 137 (65); 107 (16).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

III.2.4.2.3. 1-Metilciclo-hexiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral III.2.4.2 obteve-se 1-metilciclo-hexiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134f**) a partir de 2,18 mmol (500 mg) de 1-metilciclo-hexiloxycarbamato de *tert*-butilo (**133f**) com um rendimento de 95% (550 mg) na forma de um óleo incolor.

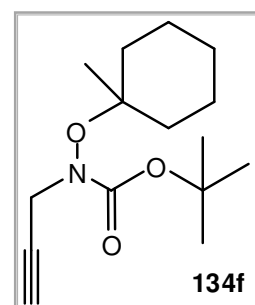
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,39 (1H, d, $J = 16,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3,87 (1H, d, $J = 16,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,21 (1H, t, $J = 2,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,68 (4H, sl, CH_2); 1,54 – 1,32 (6H, m, CH_2); 1,48 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,22 (3H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 158,0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 83,0 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 81,5 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 78,2 ($\text{O}-\text{C}_{\text{alif}}$); 71,2 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 43,1 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 35,5 (CH_2); 35,2 (CH_2); 27,6 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25,2 (CH_2); 25,2 (CH_3); 22,6 (CH_2).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3271 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 2977; 2934; 2863; 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1746 ($\text{C}=\text{O}$); 1712 ($\text{C}=\text{O}$); 1448; 1392; 1368; 1346; 1251; 1230; 1159; 1079; 854; 781; 656.

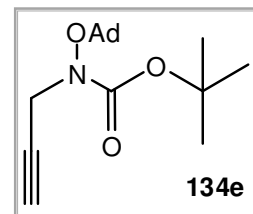
m/z (IE): 267 (M^+ , 0,1); 171 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 5); 116 (12); 97 ($\text{C}_7\text{H}_{13}^+$, 90); 57 (C_4H_9^+ , 100).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.



III.2.4.2.4. Adamantiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral III.2.4.2 obteve-se adamantiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134e**) a partir de 0,37 mmol (100 mg) de adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133e**) com um rendimento de 95% (108 mg) na forma de um óleo amarelado.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,38 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, NCH₂C≡CH);

3,82 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, NCH₂C≡CH); 2,21 (1H, t, *J* = 2,2 Hz, NCH₂C≡CH); 2,15 (3H, sl, Ad-H); 1,87 – 1,77 (6H, m, Ad-H); 1,63 – 1,56 (6H, m, Ar-H); 1,49 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 158,4 (CO₂C(CH₃)₃); 82,0 (NCH₂C≡CH); 80,8 (CO₂C(CH₃)₃); 78,7 (O-C_{Ad}); 71,7 (NCH₂C≡CH); 42,8 (NCH₂C≡CH); 40,9 (Ad-C); 36,2 (Ad-C); 30,2 (Ad-C); 28,2 (CO₂C(CH₃)₃).

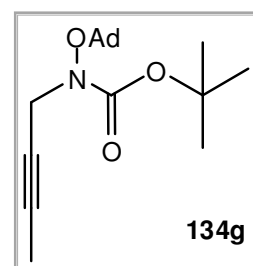
IV (NaCl; cm⁻¹): 3269 (C≡C-H); 2910; 2853; 2121 (C≡C); 1747 (C=O); 1711 (C=O); 1455; 1368; 1353; 1232; 1161; 1066; 855.

m/z (IE): 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (13); 79 (12); 57 (C₄H₉⁺, 21).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

III.2.4.2.5. Adamantiloxi-*N*-(2-butilil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral III.2.4.2 obteve-se adamantiloxi-*N*-(2-butilil)carbamato de *tert*-butilo (**134g**) a partir de 1,87 mmol (500 mg) de adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133e**) com um rendimento de 95% (661 mg) na forma de um óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,30 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, NCH₂C≡CCH₃);

3,69 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, NCH₂C≡CCH₃); 2,10 (3H, s, Ad-H); 1,82 – 1,72 (6H + 3H, m, Ad-H + NCH₂C≡CCH₃); 1,58 – 1,51 (6H, m, Ad-H); 1,43 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 158,1 (CO₂C(CH₃)₃); 81,0 (CO₂C(CH₃)₃); 80,0 (NCH₂C≡CCH₃); 78,6 (O-C_{Ad}); 73,4 (NCH₂C≡CCH₃); 43,6 (NCH₂C≡CCH₃); 40,3 (Ad-C); 35,7 (Ad-C); 30,1 (Ad-C); 27,6 (CO₂C(CH₃)₃); 3,1 (NCH₂C≡CCH₃).

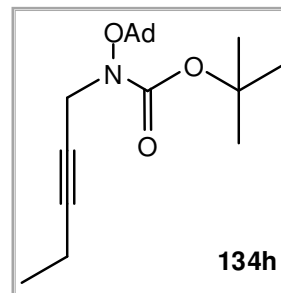
IV (NaCl; cm⁻¹): 2912; 2853; 1747 (C=O); 1713 (C=O); 1455; 1353; 1230; 1162; 1068; 912; 859; 791; 622.

m/z (IE): 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (15); 57 (C₄H₉⁺, 30).

EMAR: calculado para C₁₉H₃₀NO₃ (M⁺ + 1): 320,222569; obtido: 320,223259.

III.2.4.2.6. Adamantiloxi-*N*-(2-pentinil)carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral III.2.4.2 obteve-se adamantiloxi-*N*-(2-pentinil)carbamato de *tert*-butilo (**134h**) a partir de 1,12 mmol (300 mg) de adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133e**) com um rendimento de 67% (250 mg) na forma de um óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,37 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, NCH₂C≡CCH₂CH₃); 3,81 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, NCH₂C≡CCH₂CH₃); 2,21 – 2,16 (3H + 2H, m, Ad-H + NCH₂C≡CCH₂CH₃); 1,89 – 1,79 (6H, m, Ad-H); 1,65 – 1,58 (6H, m, Ad-H); 1,52 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃); 1,11 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, NCH₂C≡CCH₂CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 158,1 (CO₂C(CH₃)₃); 84,6 (NCH₂C≡CCH₂CH₃); 81,1 (CO₂C(CH₃)₃); 80,1 (O-C_{Ad}); 73,7 (NCH₂C≡CCH₂CH₃); 43,8 (NCH₂C≡CCH₂CH₃); 40,4 (Ad-C); 35,8 (Ad-C); 30,1 (Ad-C); 27,7 (CO₂C(CH₃)₃); 13,3 (NCH₂C≡CCH₂CH₃); 12,0 (NCH₂C≡CCH₂CH₃).

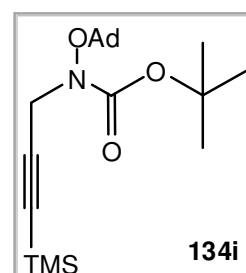
IV (NaCl; cm⁻¹): 2976; 2911; 2852; 1746 (C=O); 1713 (C=O); 1455; 1366; 1353; 1162; 1068; 859.

m/z (IE): 277 (C₁₆H₂₃NO₃, 1); 232 (C₁₅H₂₂NO⁺, 1); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 107 (5); 93 (12); 57 (C₄H₉⁺, 15).

EMAR: calculado para C₂₀H₃₂NO₃ (M⁺ +1): 334,238219; obtido: 334,237899.

III.2.4.2.7. Adamantiloxi-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]carbamato de *tert*-butilo

Pelo método geral III.2.4.2 obteve-se adamantiloxi-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]carbamato de *tert*-butilo (**134i**) a partir de 1,87 mmol (500 mg) de adamantiloxicarbamato de *tert*-butilo (**133e**) com um rendimento de 76% (533 mg) na forma de um óleo amarelado.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,30 (1H, d, *J* = 17,8 Hz, NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 3,86 (1H, d, *J* = 17,8 Hz, NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 2,12 (3H, sl, Ad-H); 1,85 – 1,75 (6H, m, Ad-H); 1,61 – 1,54 (6H, m, Ad-H); 1,46 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃); 0,10 (9H, s, NCH₂C≡CSi(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 157,7 (CO₂C(CH₃)₃); 100,4 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 87,5 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 81,1 (CO₂C(CH₃)₃); 80,2 (O-C_{Ad}); 44,4 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 40,3 (Ad-C); 35,7 (Ad-C); 30,1 (Ad-C); 27,6 (CO₂C(CH₃)₃); -0,10 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2911; 2852; 2179 (C≡C); 1747 (C=O); 1713 (C=O); 1455; 1367; 1250; 1162; 1068; 1002; 844; 760.

m/z (IE): 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 93 (11); 57 ($C_4H_9^+$, 22).

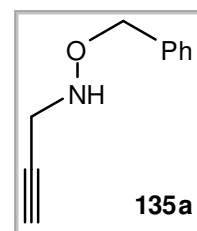
EMAR: calculado para $C_{21}H_{36}NO_3Si$ ($M^+ + 1$): 378,246448; obtido: 378,245809.

III.2.4.3. Método geral para desprotecção do grupo BOC

Num balão colocou-se o alquiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo requerido em DCM ($\approx 0,2$ M). Adicionou-se 4 eq. de TFA. A reacção foi deixada reagir por 24 h à temperatura ambiente. A reacção foi parada por adição de NaOH 10 M até se atingir pH ≈ 7 (básico). A fase aquosa foi seca foi extraída com Et_2O (3x). As fases orgânicas foram juntas, secas (Na_2SO_4) e evaporadas. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et_2O / *n*-Hex (1:4)].

III.2.4.3.1. *O*-Benzil-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.4.3** obteve-se *O*-benzil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135a**) a partir de 1,91 mmol (500 mg) de benziloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134a**) com um rendimento de 84% (260 mg) na forma de um óleo incolor.



1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz) δ : 7,40 – 7,29 (5H, m, Ar-H); 5,49 (1H, sl, NH); 4,78 (2H, s, OCH_2Ph); 3,66 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, $NCH_2C\equiv CH$); 2,27 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, $NCH_2C\equiv CH$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 100,62 MHz) δ : 137,0 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 127,9 (Ar-C); 127,5 (Ar-C); 79,5 ($NCH_2C\equiv CH$); 75,9 (OCH_2Ph); 71,5 ($NCH_2C\equiv CH$); 40,8 ($NCH_2C\equiv CH$).

IV ($NaCl$; cm^{-1}): 3288 ($C\equiv C-H$); 3031; 2917; 2853; 2116 ($C\equiv C$); 1496; 1454; 1365; 1204; 987; 745; 698.

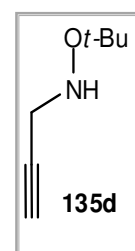
m/z (IE): 108 (C_7H_6O , 10); 91 ($C_7H_7^+$, 100); 77 ($C_6H_5^+$, 25).

EMAR: calculado para $C_{10}H_{11}NO$ ($M^+ + 1$): 162,091889; obtido: 162,092305.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁴

III.2.4.3.2. *O*-(*tert*-Butil)-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.4.3** obteve-se *O*-(*tert*-butil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135d**) a partir de 0,44 mmol (100 mg) de *tert*-butoxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134d**) com um rendimento de 54% (30 mg)



na forma de um óleo incolor. (**Nota:** o produto é volátil na bomba de vácuo).

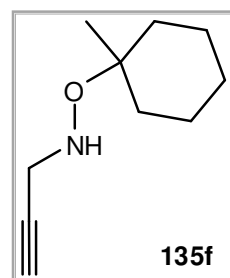
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,94 (1H, sl, NH); 3,58 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 2,22 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 1,17 (9H, s, OC(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 79,7 (NCH₂C≡CH); 77,1 (OC(CH₃)₃); 71,3 (NCH₂C≡CH); 41,8 (NCH₂C≡CH); 26,1 (OC(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3310 (C≡C-H); 2955; 2925; 2853; 1459; 1361; 1184; 1079; 966.

III.2.4.3.3. *O*-(1-Metilciclo-hexil)-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.4.3** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135f**) a partir de 2,06 mmol (550 mg) de 1-metilciclo-hexiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134f**) com um rendimento de 67% (230 mg) na forma de um óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,79 (1H, sl, NH); 3,61 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 2,23 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 1,73 – 1,68 (2H, m, CH₂); 1,58 – 1,51 (2H, m, CH₂); 1,42 – 1,28 (6H, m, CH₂); 1,15 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 80,2 (NCH₂C≡CH); 78,5 (O-C_{alif}); 71,8 (NCH₂C≡CH); 42,2 (NCH₂C≡CH); 35,4 (CH₂); 25,8 (CH₂); 24,3 (CH₃); 22,6 (CH₂).

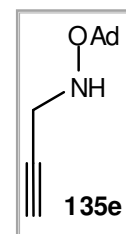
IV (NaCl; cm⁻¹): 3309 (C≡C-H); 2932; 2859; 2116 (C≡C); 1447; 1368; 1260; 1166; 964; 874; 654.

m/z (IE): 167 (M⁺, 1); 152 (C₉H₁₄NO⁺, 2); 97 (C₇H₁₃⁺, 100); 81 (18); 69 (C₃H₃NO⁺, 15); 55 (C₃H₅N⁺, 90).

EMAR: calculado para C₁₀H₁₇NO (M⁺): 167,131014; obtido: 167,131512.

III.2.4.3.4. *O*-Adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.4.3** obteve-se *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135e**) a partir de 1,64 mmol (500 mg) de adamantiloxi-*N*-(propargil)carbamato de *tert*-butilo (**134e**) com um rendimento de 77% (260 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 50 °C – 51 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,96 (1H, sl, NH); 3,60 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 2,24 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, NCH₂C≡CH); 2,12 (3H, sl, Ad-H); 1,76 (6H, sl, Ad-H); 1,64 – 1,57 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂; 100,62 MHz) δ: 80,1 (NCH₂C≡CH); 76,7 (O-C_{Ad}); 71,8 (NCH₂C≡CH); 42,4

($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 40,7 (Ad-C); 36,4 (Ad-C); 30,4 (Ad-C).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3309 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$); 2908; 2851; 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1454; 1351; 1302; 1077; 921, 651.

m/z (IE): 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 93 (22); 79 (26).

EMAR: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + 1$): 206,154489; obtido: 206,154874.

III.2.4.3.5. *N*-(2-Butinil)-*O*-adamantil-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.4.3 obteve-se *N*-(2-butinil)-*O*-adamantil-hidroxilamina (**135g**) a partir de 1,81 mmol (580 mg) de adamantiloxi-*N*-(2-butinil)carbamato de *tert*-butilo (**134g**) com um rendimento de 65% (258 mg) na forma de um óleo incolor.

p.f.: 46 °C – 47 °C (Et_2O).

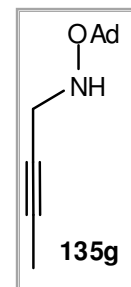
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,75 (1H, sl, NH); 3,50 (2H, q, $J = 2,2 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$); 2,08 (3H, sl, Ad-H); 1,77 (3H, t, $J = 2,2 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$); 1,72 (6H, s, Ad-H); 1,60 – 1,53 (6H, m, Ad-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 79,6 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$); 76,3 (O-C_{Ad}); 74,8 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$); 42,9 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$); 40,7 (Ad-C); 36,4 (Ad-C); 30,4 (Ad-C); 3,5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3257 (N-H); 2907; 2851; 2232 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1453; 1351; 1301; 1078; 906.

m/z (IE): 219 (M^+); 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 93 (20); 79 (15).

EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ (M^+): 219,162314; obtido: 219,163079.



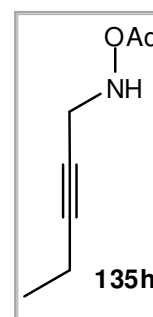
III.2.4.3.6. *N*-(2-Pentinil)-*O*-adamantil-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.4.3 obteve-se *N*-(2-pentinil)-*O*-adamantil-hidroxilamina (**135h**) a partir de 1,79 mmol (600 mg) de adamantiloxi-*N*-(2-pentinil)carbamato de *tert*-butilo (**134h**) com um rendimento de 55% (233 mg) na forma de um óleo amarelado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,99 (1H, sl, NH); 3,76 (2H, t, $J = 2,1 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 2,41 – 2,35 (2H, dt, $J = 7,4 \text{ Hz} + J = 2,1 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 2,31 (3H, sl, Ad-H); 1,95 (6H, sl, Ad-H); 1,83 – 1,76 (6H, m, Ad-H); 1,31 (3H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 85,2 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 75,9 (O-C_{Ad}); 74,4 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 42,5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 40,3 (Ad-C); 36,0 (Ad-C); 30,0 (Ad-C); 13,3 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 12,0 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3258 (N-H); 2974; 2908; 2850; 2232 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1454; 1351; 1302; 1104; 1078;



905; 858; 812.

m/z (IE): 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 107 (14); 93 (29); 79 (31); 67 ($C_5H_7^+$, 23).

EMAR: calculado para $C_{15}H_{23}NO$ (M^+): 233,177964; obtido: 233,177201.

III.2.4.3.7. *N*-[3-(Trimetilsilil)-2-propinil]-*O*-adamantil-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.4.3** obteve-se *N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-*O*-adamantil-hidroxilamina (**135i**) a partir de 1,21 mmol (457 mg) de adamantiloxi-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]carbamato de *tert*-butilo (**134i**) com um rendimento de 73% (245 mg) na forma de um sólido branco.

p.f.: 69 °C – 72 °C (Et_2O).

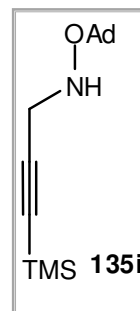
1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz) δ : 4,93 (1H, sl, NH); 3,62 (2H, s, $NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$); 2,12 (3H, sl, Ad-H); 1,76 (6H, s, Ad-H); 1,64 – 1,57 (6H, m, Ad-H); 0,15 (9H, s, $NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 100,62 MHz) δ : 101,9 ($NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$); 88,6 ($NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$); 76,5 ($O-C_{Ad}$); 43,6 ($NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$); 40,9 (Ad-C); 36,5 (Ad-C); 30,5 (Ad-C); -0,10 ($NCH_2C\equiv CSi(CH_3)_3$).

IV ($NaCl$; cm^{-1}): 3254 (N-H); 2910; 2848; 2184 ($C\equiv C$); 1453; 1350; 1249; 1073; 898; 838; 761.

m/z (IE): 277 (M^+); 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 107 (14); 93 (29); 79 (31); 67 ($C_5H_7^+$, 23).

EMAR: calculado para $C_{16}H_{27}NOSi$ (M^+): 277,186193; obtido: 277,187143.



III.2.5. Propargilação de *O*-silil-hidroxilaminas

III.2.5.1. Método geral

Num balão colocou-se a *O*-silil-hidroxilamina requerida em CH_3CN ($\approx 0,5$ M). Adicionou-se 0,5 eq. brometo de propargilo. A reacção foi deixada a reagir à temperatura ambiente durante 30 h. O precipitado formado foi filtrado. O produto foi purificado por coluna sílica flash [DCM/*n*-Hex (1:9 \rightarrow 1:4)].

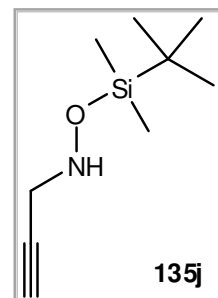
III.2.5.1.1. *O*-(*tert*-Butildimetilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.5.1 obteve-se *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135j**) a partir de 1,77 mmol (260 mg) de *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-hidroxilamina (**125j**) com um rendimento de 18% (30 mg) na forma de óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 5,06 (1H, sl, NH); 3,61 (2H, d, *J* = 1,9 Hz, NCH₂C≡CH); 2,42 (1H, t, *J* = 1,9 Hz, NCH₂C≡CH); 0,92 (9H, s, Si(CH₃)₃); 0,12 (6H, s, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 79,8 (NCH₂C≡CH); 72,1 (NCH₂C≡CH); 43,5 (NCH₂C≡CH); 26,2 (Si(CH₃)₃); 18,0 (Si(CH₃)₃); -5,5 (Si(CH₃)₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3312 (C≡C-H); 2957; 2930; 2858; 1472; 1253; 837; 781.

III.2.5.1.2. *O*-(tri-Isopropilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.5.1 obteve-se *O*-(tri-isopropilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135k**) a partir de 2,65 mmol (500 mg) de *O*-(tri-isopropilsilil)-hidroxilamina (**125k**) com um rendimento de 18% (52 mg) na forma de óleo incolor.

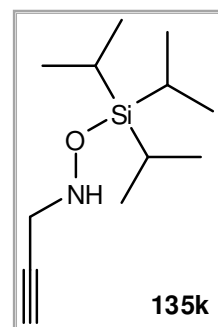
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 5,02 (1H, sl, NH); 3,66 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, NCH₂C≡CH); 2,24 (1H, t, *J* = 2,3 Hz, NCH₂C≡CH); 1,24 – 1,16 (3H, m, Si[CH(CH₃)₂]₃); 1,09 (18H, d, *J* = 6,8 Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 79,1 (NCH₂C≡CH); 72,2 (NCH₂C≡CH); 43,5 (NCH₂C≡CH); 18,1 (Si[CH(CH₃)₂]₃); 12,0 (Si[CH(CH₃)₂]₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3312 (C≡C-H); 2944; 2867; 1464; 1383; 1249; 882; 678; 660.

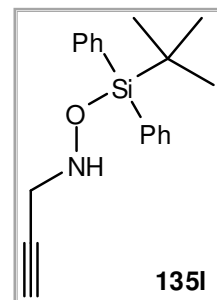
m/z (IE): 184 (C₉H₁₈NOSi⁺, 33); 172 (C₉H₂₀OSi, 10); 158 (C₉H₂₂Si, 100); 131 (33); 102 (27); 75 (69); 61 (70).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.



III.2.5.1.3. *O*-(*tert*-Butildifenilsilil)-*N*-propargil-hidroxiclamina

Pelo método geral III.2.5.1 obteve-se *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-*N*-propargil-hidroxiclamina (**135I**) a partir de 1,85 mmol (500 mg) de *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-hidroxiclamina (**125I**) com um rendimento de 21% (59 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,73 – 7,71 (4H, m, Ar-H); 7,47 – 7,38 (6H, m, Ar-H); 5,32 (1H, t, *J* = 5,4 Hz, NH); 3,58 (2H, dd, *J* = 5,4 Hz + *J* = 2,3 Hz, NCH₂C≡CH); 2,29 (1H, t, *J* = 2,3 Hz, NCH₂C≡CH); 1,11 (9H, s, Si(C(CH₃)₃)).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 135,8 (Ar-C); 133,6 (Ar-C); 129,8 (Ar-C); 127,7 (Ar-C); 79,9 (NCH₂C≡CH); 72,3 (NCH₂C≡CH); 43,2 (NCH₂C≡CH); 27,4 (SiC(CH₃)₃); 19,3 (SiC(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3294 (C≡C-H); 3071; 2932; 2892; 2858; 1589; 1472; 1427; 1113; 912; 822; 739; 701; 612.

m/z (IE): 252 (C₁₅H₁₄NOSi⁺, 20); 174 (C₉H₈NOSi⁺, 100); 147 (15); 121 (17); 77 (C₆H₅⁺, 16).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

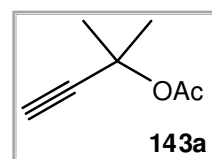
III.2.6. Acetilação de álcoois propargílicos terciários

III.2.6.1. Método geral

Num balão colocou-se o álcool 1-di-alkilpropargílico requerido em DCM ($\approx 0,8$ M). Adicionou-se 1,1 eq. de TEA e 1,1 eq. de Ac_2O . Por fim foi adicionado 0,05 eq. de 4-DMAP. A reacção foi deixada reagir durante a noite. Ao fim de 16 h a reacção foi parada por adição de solução saturada NH_4Cl . e extraída com Et_2O (2x). As fases orgânicas foram juntas, secas (Na_2SO_4) e evaporadas. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et_2O / *n*-Hex (1:3)].

III.2.6.1.1. Acetato de 1,1-dimetilpropargilo

Pelo método geral **III.2.6.1** obteve-se acetato de 1,1-dimetilpropargilo (**143a**) a partir de 50 mmol (5 ml) de álcool 1,1-dimetilpropargílico com um rendimento de 91% (5,87 g) na forma de um óleo amarelo pálido. (**Nota:** produto volátil na bomba de vácuo).



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 2,49 (1H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,97 (3H, s, CO_2CH_3); 1,61 (6H, s; $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

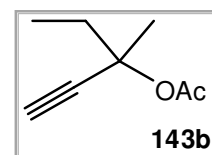
^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 169,2 (CO_2CH_3); 84,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 72,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 71,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 28,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 21,7 (CO_2CH_3).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3288 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 2991; 2165 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1746 ($\text{C}=\text{O}$); 1367; 1247, 1136, 1016; 966; 844.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁵

III.2.6.1.2. Acetato de 1-metil-1-etilpropargilo

Pelo método geral **III.2.6.1** obteve-se acetato de 1-metil-1-etilpropargilo (**143b**) a partir de 88,4 mmol (10 ml) de álcool 1-metil-1-etilpropargílico com um rendimento de 81% (10,0 g) na forma de um óleo incolor.



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 2,47 (1H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,95 (3H, s, CO_2CH_3); 1,90 (1H, dt, $J = 13,8$ Hz + $J = 7,4$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,76 (1H, dt, $J = 13,8$ Hz + J

= 7,4 Hz, C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,58 (3H, s, C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz, C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

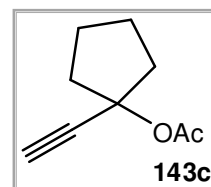
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 168,6 (CO₂CH₃); 83,1 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 74,7 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 72,6 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 33,7 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 25,3 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 21,2 (CO₂CH₃); 7,7 (C(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3289 (C≡C-H); 2982; 2942; 2884; 2116 (C≡C); 1747 (C=O); 1463; 1370; 1241, 1111, 1016; 943; 854; 667.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁵

III.2.6.1.3. Acetato de 1-ciclopentilpropargilo

Pelo método geral III.2.6.1 obteve-se acetato de 1-ciclopentilpropargilo (**143c**) a partir de 34,9 mmol (4 ml) de álcool 1-ciclopentilpropargílico com um rendimento de 97% (5,15 g) na forma de um óleo amarelo pálido.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 2,53 (1H, s, C(-CH₂)₄C≡CH); 2,21 – 2,09 (4H, m, CH₂); 2,00 (3H, s, CO₂CH₃); 1,76 – 1,67 (4H, m, CH₂).

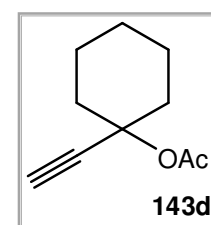
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 169,5 (CO₂CH₃); 84,1 (C(-CH₂)₄C≡CH); 80,0 (C(-CH₂)₄C≡CH); 72,7 (C(-CH₂)₄C≡CH); 40,2 (CH₂); 23,2 (CH₂); 21,6 (CO₂CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3289 (C≡C-H); 2962; 2877; 2116 (C≡C); 1747 (C=O); 1440; 1368; 1241, 1187, 1015; 973; 665; 610.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁵

III.2.6.1.4. Acetato de 1-ciclo-hexilpropargilo

Pelo método geral III.2.6.1 obteve-se acetato de 1-ciclo-hexilpropargilo (**143d**) a partir de 77,9 mmol (10 ml) de álcool 1-ciclo-hexilpropargílico com um rendimento de 94% (12,20 g) na forma de um óleo amarelo pálido.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 2,55 (1H, s, C(-CH₂)₅C≡CH); 2,11 – 2,05 (2H, m, CH₂); 1,99 (3H, s, CO₂CH₃); 1,83 – 1,77 (4H, m, CH₂); 1,61 – 1,55 (4H, m, CH₂); 1,30 – 1,22 (2H, m, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 169,2 (CO₂CH₃); 83,6 (C(-CH₂)₅C≡CH); 75,1 (C(-CH₂)₅C≡CH); 74,2 (C(-CH₂)₅C≡CH); 36,9 (CH₂); 25,1 (CH₂); 22,5 (CH₂); 21,9 (CO₂CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3289 (C≡C-H); 2937; 2862; 2111 (C≡C); 1747 (C=O); 1446; 1367; 1229,

1144, 1024; 956; 914; 845; 662.

Os dados físicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁵

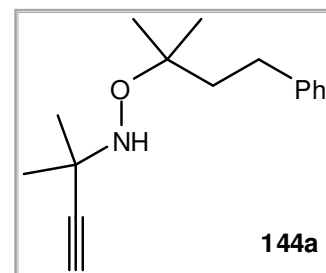
III.2.7. Propargilação de *O*-(*terc*-alquil)-hidroxilaminas com acetatos de álcoois 1-(di-alquil)propargílicos

III.2.7.1. Método geral

Num balão colocou-se o acetato do álcool 1-(di-alquil)propargílico requerido (1,2 eq.) em THF seco ($\approx 0,6$ M) sob atmosfera de N_2 . Adicionou-se 1,2 eq. de TEA, 1 eq. de *O*-(*terc*-alquil)-hidroxilamina e 0,1 eq. de $CuCl$ (I). Colocou-se a reacção a refluxo após as adições. A reacção foi parada ao fim de 2 h por evaporação do solvente. O resíduo foi ressuspensão em H_2O e extraído com $AcOEt$ (2x). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash de sílica [Et_2O / *n*-Hex (1:9)].

III.2.7.1.1. *O*-(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144a**) a partir de 3 mmol (500 mg) de *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**125m**) com um rendimento de 40% (300 mg) na forma de um óleo incolor.



1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz) δ : 7,32 – 7,29 (2H, m, Ar-H); 7,25 – 7,18 (3H, m, Ar-H); 4,65 (1H, sl, NH); 2,72 – 2,68 (2H, m, $OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$); 2,30 (1H, s, $NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 1,89 – 1,85 (2H, m, $OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$); 1,39 (6H, s, $NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 1,27 (6H, s, $OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 100,62 MHz) δ : 143,0 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 125,6 (Ar-C); 88,7 ($NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 78,2 ($OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$); 69,2 ($NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 52,5 ($NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 41,9 ($OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$); 30,6 ($OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$); 27,0 ($NC(CH_3)_2C\equiv CH$); 24,7 ($OC(CH_3)_2CH_2CH_2Ph$).

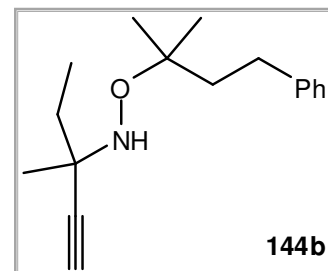
IV ($NaCl$; cm^{-1}): 3305 ($C\equiv C-H$); 3030; 2975; 2938; 2870; 2103 ($C\equiv C$); 1603; 1495; 1455; 1377; 1361; 1210; 1050; 916; 865; 742; 698; 646.

m/z (IE): 150 (48); 133 ($C_{10}H_{13}^+$, 25); 105 ($C_8H_9^+$, 22); 91 ($C_7H_7^+$, 100); 77 ($C_6H_5^+$, 20); 65 (13).

EMAR: calculado para $C_{16}H_{24}NO$ ($M^+ + 1$): 246,185790; obtido: 246,185401.

III.2.7.1.2. *N*-(1'-Etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**144b**) a partir de 3 mmol (500 mg) de *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**125m**) com um rendimento de 36% (280 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 31 °C – 32 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,30 – 7,26 (2H, m, Ar-H); 7,22 – 7,16 (3H, m, Ar-H); 4,72 (1H, sl, NH); 2,69 – 2,65 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 2,29 (1H, s, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,86 – 1,82 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,73 (1H, dt, *J* = 13,5 Hz + *J* = 7,3 Hz, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,53 (1H, dt, *J* = 13,5 Hz + *J* = 7,3 Hz, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,33 (3H, s, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,24 (6H, s, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,02 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 143,0 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 125,6 (Ar-C); 87,4 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 78,2 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 70,5 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 56,7 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 41,9 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 31,7 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 30,6 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 24,7 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 24,6 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 8,8 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

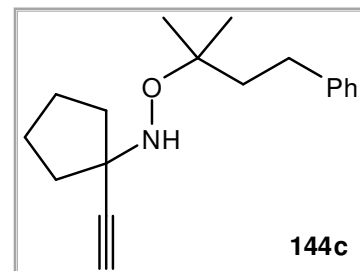
IV (NaCl; cm⁻¹): 3305 (C≡C-H); 3026; 2969; 2938; 2870; 2109 (C≡C); 1604; 1495; 1455; 1361; 1209; 896; 742; 698; 644.

m/z (IE): 260 (M⁺); 113 (C₆H₁₁NO, 20); 91 (C₇H₇⁺, 100); 77 (C₆H₅⁺, 6); 65 (10).

EMAR: calculado para C₁₇H₂₆NO (M⁺ + 1): 260,201440; obtido: 260,201936.

III.2.7.1.3. *N*-(1'-Ciclopentilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**144c**) a partir de 3 mmol (500 mg) de *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**125m**) com um rendimento de 21% (170 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 23 °C – 24 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,30 – 7,26 (2H, m, Ar-H); 7,22 – 7,16 (3H, m, Ar-H); 4,64 (1H, sl, NH); 2,69 – 2,65 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 2,32 (1H, s, NC(-CH₂)₄C≡CH); 1,88 –

1,82 (2H + 4H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph + CH₂); 1,75 – 1,72 (4H, m, CH₂); 1,24 (6H, s, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 143,0 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 125,6 (Ar-C); 88,9 (NC(-CH₂-)₄C≡CH); 78,2 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 69,5 (NC(-CH₂-)₄C≡CH); 62,8 (NC(-CH₂-)₄C≡CH); 41,8 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 37,9 (CH₂); 30,6 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 24,8 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 24,0 (CH₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3307 (C≡C-H); 3026; 2973; 2938; 2879; 2116 (C≡C); 1603; 1495; 1455; 1377; 1362; 1210; 1141; 878; 698.

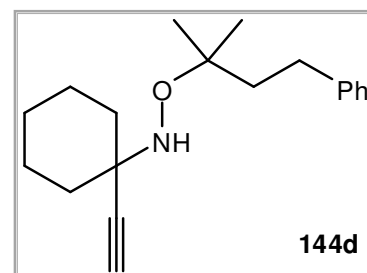
m/z (IE): 147 (C₁₁H₁₅⁺, 4); 125 (C₇H₁₁NO, 30); 91 (C₇H₇⁺, 100); 77 (C₆H₅⁺, 10); 65 (8).

EMAR: calculado para C₁₈H₂₆NO (M⁺ +1): 272,201440; obtido: 272,201257.

III.2.7.1.4. N-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.7.1 obteve-se N-(1'-ciclo-hexilpropargil)-O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (144d) a partir de 3 mmol (500 mg) de O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (125m) com um rendimento de 31% (265 mg) na forma de um sólido branco.

p.f.: 25 °C – 26 °C (Et₂O).



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,31 – 7,23 (2H, m, Ar-H); 7,21 – 7,16 (3H, m, Ar-H); 4,70 (1H, sl, NH); 2,70 – 2,66 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 2,36 (1H, s, NC(-CH₂-)₅C≡CH); 1,87 – 1,83 (2H + 2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph + CH₂); 1,68 – 1,62 (6H, m, CH₂); 1,45 – 1,38 (2H, m, CH₂); 1,25 (6H, s, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 143,0 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 125,5 (Ar-C); 87,2 (NC(-CH₂-)₅C≡CH); 78,1 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 71,7 (NC(-CH₂-)₅C≡CH); 57,3 (NC(-CH₂-)₅C≡CH); 41,9 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 35,4 (CH₂); 30,7 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 25,7 (CH₂); 24,8 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 22,7 (CH₂).

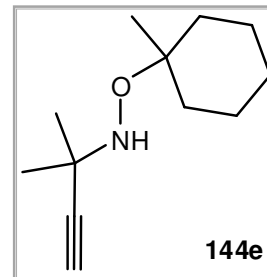
IV (NaCl; cm⁻¹): 3306 (C≡C-H); 3025; 2934; 2859; 2105 (C≡C); 1603; 1495; 1452; 1361; 1210; 1142; 887; 698; 645.

m/z (IE): 286 (M⁺ +1, 2); 139 (C₈H₁₃NO, 42); 107 (C₈H₁₁⁺, 18); 91 (C₇H₇⁺, 100); 79 (20); 65 (10).

EMAR: calculado para C₁₉H₂₈NO (M⁺ +1): 286,217090; obtido: 286,217129.

III.2.7.1.5. *O*-(1-Metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.7.1 obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144e**) a partir de 1,93 mmol (250 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**125f**) com um rendimento de 38% (144 mg) na forma de um óleo amarelado.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,57 (1H, sl, NH); 2,25 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,70 – 1,58 (4H, m, CH₂); 1,39 – 1,24 (6H + 6H, m, CH₂) + NC(CH₃)₂C≡CH); 1,14 (3H, s, OC(CH₃)[-CH₂]₅).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 88,8 (NC(CH₃)₂C≡CH); 77,4 (O-C_{alif}); 69,0 (NC(CH₃)₂C≡CH); 52,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 35,6 (CH₂); 27,0 (NC(CH₃)₂C≡CH); 25,9 (CH₂); 23,9 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 22,8 (CH₂).

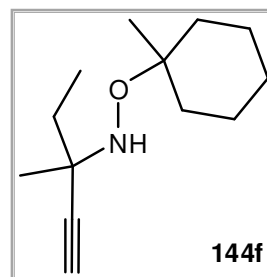
IV (NaCl; cm⁻¹): 3310 (C≡C-H); 2968; 2933; 2860; 2107 (C≡C); 1447; 1360; 1166; 1048; 963; 865; 641.

m/z (IE): 99 (C₅H₉NO, 19); 97 (C₇H₁₃⁺, 75); 67 (C₅H₇⁺, 25); 55 (C₃H₈N⁺, 100).

EMAR: calculado para C₁₂H₂₁NO (M⁺ +1): 196,170140; obtido: 196,170002.

III.2.7.1.6. *N*-(1'-Etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.7.1 obteve-se *N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144f**) a partir de 1,93 mmol (250 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**125f**) com um rendimento de 58% (233 mg) na forma de um óleo amarelado.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,65 (1H, sl, NH); 2,26 (1H, s, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,73 – 1,68 (2H + 1H, m, CH₂ + NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,57 – 1,50 (2H + 1H, m, CH₂ + NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,38 – 1,31 (6H, m, CH₂); 1,31 (3H, s, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 1,14 (3H, s, OC(CH₃)[-CH₂]₅); 1,00 (3H, t, *J* = 7,4 Hz, NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 87,0 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 76,7 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 69,9 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 56,0 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 35,2 (CH₂); 31,1 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 25,4 (CH₂); 24,1 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 23,6 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 22,2 (CH₂); 8,2 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3309 (C≡C-H); 2968; 2932; 2859; 2107 (C≡C); 1446; 1367; 1165; 964; 887; 628.

m/z (IE): 196 (13); 180 (C₁₁H₁₈NO⁺, 12); 97 (C₇H₁₃⁺, 70); 84 (22); 55 (C₃H₈N⁺, 100).

EMAR: calculado para $C_{13}H_{24}NO$ ($M^+ + 1$): 210,185790; obtido: 210,185422.

III.2.7.1.7. *N*-(1'-Ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.7.1 obteve-se *N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144g**) a partir de 1,93 mmol (250 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**125f**) com um rendimento de 34% (143 mg) na forma de um sólido amarelado.

p.f.: 30 °C – 31 °C (Et₂O).

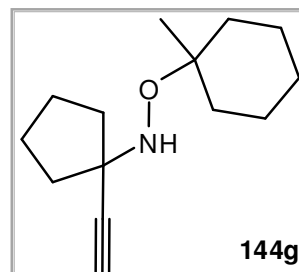
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,53 (1H, sl, NH); 2,24 (1H, s, NC(-CH₂)₄C≡CH); 1,86 – 1,75 (4H, m, CH₂); 1,68 – 1,60 (6H, m, CH₂); 1,55 – 1,51 (2H, m, CH₂); 1,34 – 1,24 (6H, m, CH₂); 1,10 (3H, s, OC(CH₃)[-CH₂]₅).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 89,0 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 75,6 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 69,3 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 62,5 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 37,9 (CH₂); 35,7 (CH₂); 25,9 (CH₂); 24,0 (CH₂ + OC(CH₃)[-CH₂]₅); 22,8 (CH₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3307 (C≡C-H); 2932; 2860; 2105 (C≡C); 1446; 1365; 1259; 1166; 964; 896; 621.

m/z (IE): 220 ($M^+ - 1$, 5); 125 (C₇H₁₁NO, 50); 97 (C₇H₁₃⁺, 100); 55 (C₃H₈N⁺, 75).

EMAR: calculado para $C_{14}H_{23}NO$ (M^+): 221,177965; obtido: 221,177744.



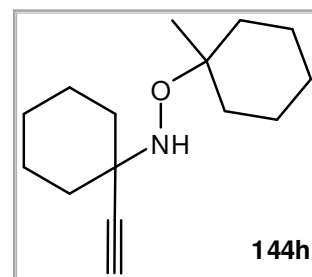
III.2.7.1.8. *N*-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.2.7.1 obteve-se *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144h**) a partir de 1,93 mmol (250 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**125f**) com um rendimento de 33% (150 mg) na forma de um sólido amarelado.

p.f.: 26 °C – 27 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,64 (1H, sl, NH); 2,32 (1H, s, NC(-CH₂)₅C≡CH); 1,84 – 1,81 (2H, m, CH₂); 1,69 – 1,59 (10H, m, CH₂); 1,45 – 1,35 (8H, m, CH₂); 1,15 (3H, s, OC(CH₃)[-CH₂]₅).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 86,9 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 76,5 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 71,0 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 56,7 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 35,2 (CH₂); 34,9 (CH₂); 25,4 (CH₂); 25,3 (CH₂); 23,5 (OC(CH₃)[-CH₂]₅); 22,3 (CH₂); 22,2 (CH₂).



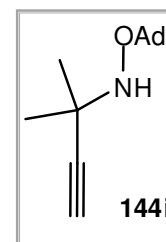
IV (NaCl; cm^{-1}): 3308 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 2932; 2859; 2107 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1447; 1259; 1165; 962; 889.

m/z (IE): 213 (5); 139 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$, 25); 97 ($\text{C}_7\text{H}_{13}^+$, 55); 79 (26); 55 ($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$, 100).

EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + 1$): 236,201440; obtido: 236,201300.

III.2.7.1.9. *O*-Adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) a partir de 5,98 mmol (1,00 g) de *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 36% (500 mg) na forma de um sólido amarelo claro.



p.f.: 51 °C – 52 °C (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,69 (1H, sl, NH); 2,28 (1H, s, $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,12 (3H, sl, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,78 (6H, sl, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,60 (6H, sl, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,34 (6H, s, $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 88,9 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 75,7 (OC_{Ad}); 69,2 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 52,3 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 41,0 ($\text{Ad}-\text{C}$); 36,6 ($\text{Ad}-\text{C}$); 30,5 ($\text{Ad}-\text{C}$); 27,0 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

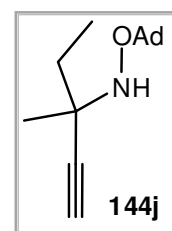
IV (NaCl; cm^{-1}): 3308 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 2972; 2909; 2851; 2103 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1455; 1352; 1303; 1079; 920; 863; 642.

m/z (IE): 233 (M^+ , 0,5); 207 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}$, 1); 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 93 (10); 79 (10).

EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + 1$): 234,185790; obtido: 234,185745.

III.2.7.1.10. *O*-Adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *O*-adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina (**144j**) a partir de 1,79 mmol (300 mg) de *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 57% (251 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 57 °C – 58 °C (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 4,73 (1H, sl, NH); 2,29 (1H, s, $\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,11 (3H, sl, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,77 (6H, sl, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,69 (1H, dt, $J = 13,6 \text{ Hz} + J = 7,4 \text{ Hz}$, $\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,63 – 1,57 (6H, m, $\text{Ad}-\text{H}$); 1,50 (1H, dt, $J = 13,6 \text{ Hz} + J = 7,4 \text{ Hz}$, $\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,30 (3H, s, $\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,00 (3H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, $\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 87,0 ($\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 75,1 (OC_{Ad}); 70,0 ($\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 56,0 ($\text{NC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$); 40,5 ($\text{Ad}-\text{C}$); 36,1 ($\text{Ad}-\text{C}$); 31,2

(NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 30,0 (Ad-C); 24,0 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH); 8,3 (NC(CH₃)(CH₂CH₃)C≡CH).

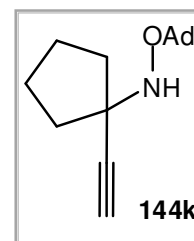
IV (NaCl; cm⁻¹): 3307 (C≡C-H); 2968; 2908; 2850; 1453; 1351; 1301; 1078; 909; 626.

m/z (IE): 247 (M⁺, 1); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (20); 79 (20).

EMAR: calculado para C₁₆H₂₅NO (M⁺): 247,193615; obtido: 247,193712.

III.2.7.1.11. *O*-Adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina (**144k**) a partir de 1,2 mmol (200 mg) de *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 40% (123 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 82 °C – 83 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,66 (1H, sl, NH); 2,32 (1H, s, NC(-CH₂)₄C≡CH); 2,12 (3H, sl, Ad-H); 1,88 – 1,82 (4H, m, CH₂); 1,77 (6H, s, Ad-H); 1,74 – 1,72 (4H, m, CH₂); 1,60 (6H, sl, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 89,0 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 75,6 (OC_{Ad}); 69,5 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 62,5 (NC(-CH₂)₄C≡CH); 41,0 (Ad-C); 37,9 (CH₂); 36,6 (Ad-C); 30,5 (Ad-C); 24,0 (CH₂).

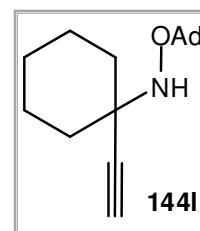
IV (NaCl; cm⁻¹): 3249 (C≡C-H); 2901; 2839; 1432; 1347; 1300; 1073; 922; 905; 674.

m/z (IE): 259 (M⁺, 1); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (20); 79 (20); 67 (11).

EMAR: calculado para C₁₇H₂₅NO (M⁺): 259,193615; obtido: 259,193621.

III.2.7.1.12. *O*-Adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.2.7.1** obteve-se *O*-adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina (**144l**) a partir de 1,2 mmol (200 mg) de *O*-adamantil-hidroxilamina (**125e**) com um rendimento de 17% (55 mg) na forma de um sólido branco.



p.f.: 76 °C – 77 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 4,72 (1H, sl, NH); 2,35 (1H, s, NC(-CH₂)₅C≡CH); 2,11 (3H, sl, Ad-H); 1,85 – 1,77 (2H + 6H, m, CH₂ + Ad-H); 1,66 – 1,56 (6H + 6H, m, CH₂ + Ad-H); 1,39 (2H, dt, *J* = 12,0 Hz + *J* = 4,0 Hz, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 86,9 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 75,1 (OC_{Ad}); 71,2 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 56,6 (NC(-CH₂)₅C≡CH); 40,5 (Ad-C); 36,1 (Ad-C); 34,9 (CH₂); 30,1 (Ad-C); 25,3

(CH₂); 22,1 (CH₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3269 (C≡C-H); 2908; 2953; 2098 (C≡C); 1449; 1353; 1303; 1080; 920; 900; 695.

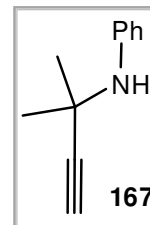
m/z (IE): 273 (M⁺, 1); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 107 (C₈H₁₁⁺, 12); 93 (18); 79 (20); 67 (11).

EMAR: calculado para C₁₈H₂₇NO (M⁺): 273,209265; obtido: 273,209740.

III.2.8. Síntese de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina

III.2.8.1.1. *N*-(1,1-Dimetilpropargil)anilina

Num balão colocou-se 7,93 mmol (1,00 g; 1,1 eq.) de acetato de 1,1-dimetilpropargilo (**143a**) em 10 ml de THF. Adicionou-se, gota-a-gota, 7,21 mmol (657 μ l; 1 eq.) de anilina e 7,93 mmol (1,12 ml; 1,1 eq.) de TEA. Adicionou-se 0,72 mmol (71 mg; 0,1 eq.) de CuCl (I). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Ao fim de 1h30 min. a reacção foi parada deixando esta atingir a temperatura ambiente. À mistura reaccional foi adicionada solução saturada de NH₄Cl (2x) e *brine* (1x). As fases aquosas foram extraídas com AcOEt (2x). As fases orgânicas foram juntas e secas com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna flash [*n*-Hex→AcOEt/*n*-Hex (5%)]. Obteve-se 830 mg (71%) de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina (**167**) como um sólido amarelo.



p.f.: 35 °C – 36 °C (AcOEt) (Lit.¹⁰⁶ óleo amarelo pálido).

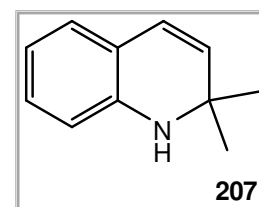
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ : 7,23 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, Ar-H); 6,97 (2H, d, $J = 7,4$ Hz, Ar-H); 6,83 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, Ar-H); 3,59 (1H, sl, NH); 2,40 (1H, s, NC(CH₃)₂C \equiv CH); 1,64 (6H, s, NC(CH₃)₂C \equiv CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3402 (N-H); 3290 (C \equiv C-H); 3052; 2979; 2933; 2156 (C \equiv C); 1601; 1503; 1382; 1316, 1258; 1212; 1181, 843; 750; 694.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁶

III.2.8.1.2. 2,2-Dimetil-1,2-di-hidroquinolina

Num balão colocou-se 7,93 mmol (1,00 g; 1,1 eq.) de acetato de (1,1-dimetil)propargilo (**143a**) em 10 ml de THF. Adicionou-se, gota-a-gota, 7,21 mmol (657 μ l; 1 eq.) de anilina. Adicionou-se 0,72 mmol (71 mg; 0,1 eq.) de CuCl (I). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Ao fim de 2 horas a reacção foi parada deixando esta atingir a temperatura ambiente. À mistura reaccional foi adicionada solução saturada de NH₄Cl (2x) e *brine* (1x). As fases aquosas foram extraídas com Et₂O (2x). As fases orgânicas foram juntas e secas (Na₂SO₄) e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna flash [*n*-Hex→AcOEt/*n*-Hex(5%)]. Obteve-se 520 mg (45%) de 2,2-dimetil-1,2-di-hidroquinolina (**207**) como um óleo amarelado.



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 6,97 (1H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, Ar-H); 6,91 (1H, d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, Ar-H); 6,59 (1H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, Ar-H); 6,41 (1H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, Ar-H); 6,27 (1H, d, $J = 9,7 \text{ Hz}$, Ar-H); 5,47 (1H, d, $J = 9,7 \text{ Hz}$, Ar-H); 3,70 (1H, sl, NH); 1,32 (6H, s; C(CH)₃)₂).

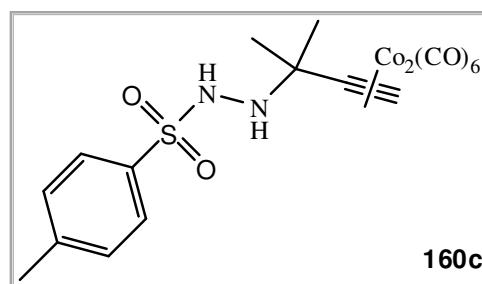
IV (NaCl ; cm^{-1}): 3376 (N-H); 3030; 2963; 2924; 1638; 1603; 1480; 1461; 1317, 1251; 1213; 1157, 1135; 774; 745.

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰⁶

III.2.9. Síntese de *N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina*

III.2.9.1.1. *N'-(1,1-Dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina* complexada com cobalto carbonilo

Num balão colocou-se 1 eq. de cobalto carbonilo (61 mg; 0,18 mmol) em 2 ml de DCM seco. Adicionou-se 1 eq. de álcool 1,1-dimetilpropargílico (19 μ l; 0,18 mmol). Deixou-se reagir durante 15 min. Colocou-se a mistura reaccional num banho a -78 °C. Adicionou-se 1 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (19 μ l; 0,18 mmol).



Deixou-se reagir a -78 °C durante 5 minutos. Adicionou-se uma solução de 1,5 eq. de *N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina* (50 mg; 0,27 mmol) em 1 ml de DCM seco. Deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente. Ao fim de 30 min. a reacção foi parada por evaporação do solvente. Ressuspendeu-se o resíduo em éter e adicionou-se celite. Purificou-se o produto em coluna flash ($\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex.}$ 1:1). Obteve-se 81 mg (82%) de *N'-(1,1-dimetilpropargil)-N-(p-tolilsulfonil)-hidrazina* (**160c**) complexada com cobalto carbonilo como um sólido vermelho.

p.f.: 288 °C – 290 °C (com decomposição) (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,79 (2H, sl, Ar-H); 7,28 (2H, sl, Ar-H); 6,15 (1H, sl, $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 5,87 (1H, sl, NH); 3,27 (1H, sl, NH); 2,48 (3H, sl, Ar-CH₃); 1,32 (6H, sl, $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3233 (N-H); 2981; 2931; 2093 (C=O); 2052 (C=O); 2023 (C=O); 1600; 1379; 1325; 1160; 1093; 812; 661.

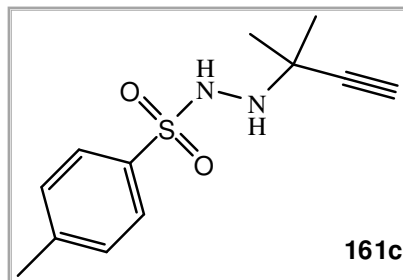
m/z (IE): 370 (3); 326 (5); 214 ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 20); 143 (33); 91 (C_7H_7^+ , 100); 67 (C_5H_7^+ , 75).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

III.2.9.1.2. *N'*-(1,1-Dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-hidrazina

Num balão foi colocado 1 eq. de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-hidrazina (**160c**)

complexada com cobalto carbonilo (70 mg; 0,13 mmol) em 3 ml de acetona. Adicionou-se porções de nitrato de cério e amônio até não se observar libertação de gás (CO). Ao fim de 10 min. a reacção foi parada por evaporação de



solvente. O resíduo foi ressuspendido em AcOEt. Lavou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (4x). As fases orgânicas foram secas e evaporadas. Obteve-se 28 mg (87%) de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-hidrazina (**161c**) como um sólido amarelo.

p.f.: 124 °C –126 °C (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,81 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,30 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 5,98 (1H, s, NH); 3,55 (1H, sl, NH); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃); 2,33 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,20 (6H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 143,8 (Ar-C); 135,2 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 86,6 (NC(CH₃)₂C≡CH); 71,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 52,6 (NC(CH₃)₂C≡CH); 26,7 (NC(CH₃)₂C≡CH); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3300 (C≡C-H); 3264 (N-H); 3234 (N-H); 2982; 2927; 2858; 1597; 1321 (SO₂); 1160 (SO₂); 1093; 849; 819.

m/z (IE): 252 (M⁺, 1); 155 (C₇H₇O₂S⁺, 5); 97 (C₅H₉N₂⁺, 90); 91 (C₇H₇⁺, 40); 67 (C₅H₇⁺, 100).

EMAR: calculado para C₁₂H₁₆N₂O₂S (M⁺): 252,093250; obtido: 252,093845.

III.2.10. Preparação de pirazolonas

III.2.10.1. Método geral na formação dos anéis pirazolona

Num balão colocou-se 1 eq. de 3-oxo-2,3-difenilpropanoato de etilo⁶⁷ em EtOH ($\approx 0,5$ M). Adicionou-se 1 eq. de hidrazina requerida. A reacção foi colocada a refluxo. Após o consumo completo dos materiais de partida a reacção foi parada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por lavagens de AcOEt (2x) a quente.

III.2.10.1.1. 2-Metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona

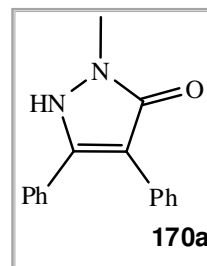
Pelo método geral **III.2.10.1** obteve-se 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**170a**) a partir de 8,20 mmol (432 μ l) de metil-hidrazina ao fim de 18 h com um rendimento de 50% (900 mg) na forma de um sólido branco.

p.f.: 214 °C – 216 °C (AcOEt) [Lit.⁶⁷ 214 °C – 215 °C (AcOEt)].

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ : 7,72 - 7,20 (10H, m, Ar-H); 3,70 (3H, s, NCH₃).

IV (KBr; cm⁻¹): 3235 (N-H); 3057; 2936; 1695 (C=O); 1437; 764.

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁶⁷



III.2.10.1.2. 2,4,5-Trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona

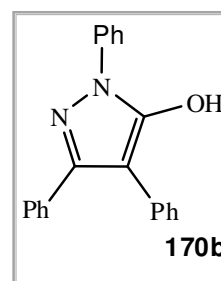
Pelo método geral **III.2.10.1** obteve-se 2,4,5-trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**170b**) a partir de 5,03 mmol (496 μ l) de fenil-hidrazina ao fim de 24 h com um rendimento de 71% (1,30 g) na forma de um sólido branco.

p.f.: 196 °C – 197 °C (AcOEt) [Lit.⁶⁷ 198 °C – 199 °C (AcOEt)].

¹H-RMN (DMSO-d₆/CDCl₃; 400 MHz) δ : 10,97 (1H, sl, OH); 7,84 - 7,24 (15H, m, Ar-H).

IV (KBr; cm⁻¹): 3236 (N-H); 1697 (C=O); 1599; 1498; 1305; 911; 755.

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁶⁷



III.3. Preparação de Sistemas para Estudo de Reacções de Rearranjos [3,3]-Sigmatrópicos

III.3.1.1. Método geral para adições de Michael de *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona

Num balão colocou-se a *N*-alil-*O*-alquil-hidroxilamina requerida em DCM ($\approx 0,1$ M). Adicionou-se 1 eq. de etinil *p*-tolilsulfona e deixou-se reagir à temperatura ambiente. A reacção seguiu-se por c.c.f. utilizando lâmpada de UV (234 nm) para visualização dos compostos. Após o consumo completo dos materiais de partida, a reacção foi parada por evaporação do solvente. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash [$\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ (1:4)].

III.3.1.1.1. Adição de *N*-alil-*O*-benzil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.1.1** obteve-se (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) a partir de 0,25 mmol (40 mg) de *N*-alil-*O*-benzil-hidroxilamina (**126a**) e 0,25 mmol (45 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 16 h com um rendimento de 95% (80 mg) na forma de sólido branco.

p.f.: 60 °C – 62 °C (Et_2O).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,67 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H);

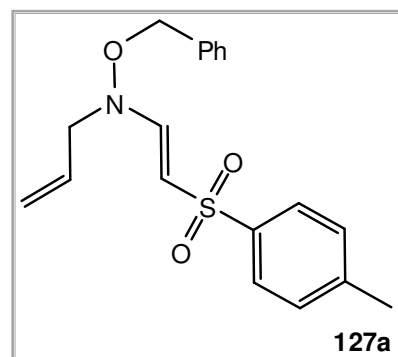
7,37 – 7,24 (7H + 1H, m, Ar-H + $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,88 – 5,78 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,52 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,30 – 5,26 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,75 (2H, s, OCH_2Ar); 3,82 (2H, d, $J = 6,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,40 (3H, s, Ar- CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 146,4 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 142,3 (Ar-C); 140,1 (Ar-C); 134,4 (Ar-C); 130,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 129,0 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 126,1 (Ar-C); 119,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 100,0 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 74,9 (OCH_2Ar); 57,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 21,0 (Ar- CH_3).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3083; 3065; 3033; 2924; 2875; 1615 (C=C); 1284; 1137; 1083; 859; 654.

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34.

Determinada: C, 66.77; H, 6.43; N, 4.05; S, 9.41.



127a

III.3.1.2. Método geral para aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilaminas

Num balão colocou-se a (*E*)-*N*-alil-*O*-alquil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina requerida em solvente apropriado (*o*-diclorobenzeno ou ver tabelas) ($\approx 0,05$ M). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida a reacção foi parada. Quando possível, os produtos foram purificados por coluna sílica flash [$\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ 1:4)]. (**Nota:** o solvente da reacção foi removido durante a coluna cromatográfica usando *n*-Hex como eluente).

III.3.1.2.1. Aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Num balão colocou-se 25 mg (0,07 mmol) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em solvente (ver **Tabela III.1**). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida observou-se, por c.c.f., a formação de benzaldeído e de vários outros produtos. Pela complexidade da mistura reaccional não foi purificado qualquer produto. (**Nota:** a identificação do benzaldeído foi feita por comparação de r.f. em c.c.f. com amostra autêntica em diferentes eluentes e revelação com spray de DNP).

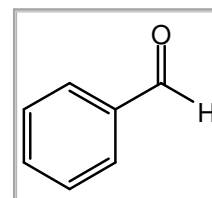


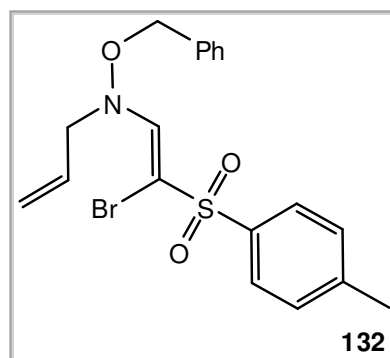
Tabela III.1 – Condições reaccionais de aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina.

Solvente	Temperatura	Tempo reacção
<i>o</i> -diclorobenzeno	180 °C	10 min.
xileno	140 °C	30 min.
tolueno	111 °C	16 h

III.3.1.2.2. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com NBS

Num balão colocou-se 0,073 mmol (25 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 2 ml de CH_3CN seco. Adicionou-se 100 μl de uma solução 0,07 M de NBS em CH_3CN (0,1 eq.). Ao fim de 16 h, por c.c.f. [AcOEt / *n*-Hex (3:7)],

observou-se que ainda existia material de partida por reagir. Adicionou-se 900 μ de uma solução 0,07 M de NBS em CH_3CN (0,9 eq.). Ao fim de 1h 30 min. observou-se o consumo completo do material de partida. O produto foi purificado por c.c.p. [AcOEt / n -Hex (3:7)]. Obteve-se 11 mg (36%) de (*Z*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-bromo-2-tosilvinil)-hidroxilamina (**132**) um óleo incolor.



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,91 (1H, s, $\text{NCH}=\text{C}(\text{Br})\text{Ts}$); 7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,36 (5H, sl, Ar-H); 7,31 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 5,92 – 5,84 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,31 – 5,27 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,84 (2H, s, OCH_2Ph); 3,98 (2H, d, $J = 6,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,43 (3H, s, Ar- CH_3).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3066; 3033; 2958; 2922; 2857; 1620 (C=C); 1454; 1288; 1147; 1083; 1018; 920; 812; 699; 661.

III.3.1.2.3. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com sais de Aminium

Num balão colocou-se 0,073 mmol (25 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 2 ml de CH_3CN . Adicionou-se o sal de aminium (ver **Tabela III.2** para reagentes e equivalentes) e deixou-se a reacção sob agitação. Ao fim de 3 dias (ver **Tabela III.2**), por c.c.f. [Et_2O / n -Hex (2:1)], não se observa o consumo completo de material de partida. Observa-se a formação de várias manchas. Pela complexidade da mistura não foram feitas purificações.

Tabela III.2 – Condições reaccionais das reacções de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com sais de Aminium.

Sal de Aminium	Equivalentes	Quantidade	Material de partida*
[(<i>o,p</i>)- Br_2Ph] $_3\text{NSbCl}_6$	0,1	7,7 mg	80%
	0,5	38 mg	60%
(<i>p</i> - BrPh) $_3\text{NSbCl}_6$	0,5	30 mg	60%

* Percentagem de material de partida observado, por c.c.f., ao fim de 3 dias de reacção.

III.3.1.2.4. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com Eu(fod)₃

Num balão colocou-se 0,073 mmol (25 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 2 ml de CHCl₃ seco. Adicionou-se Eu(fod)₃ (ver

Tabela III.3 para equivalentes). A reacção foi deixada sob agitação e sob atmosfera de N₂. Ao fim de 10 dias, por c.c.f. [Et₂O / *n*-Hex (2:1)], não se observa o consumo completo de material de partida. Observa-se a formação de um produto que não evolui com o passar dos dias de reacção. A quantidade de produto formado não justificou a sua purificação.

Tabela III.3 – Condições reaccionais das reacções de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com Eu(fod)₃.

Reagente	Equivalentes	Quantidade	Material de partida*	Produto**
Eu(fod) ₃	0,01	0,8 mg	90%	< 10%
	0,5	37,8 mg	75%	≈ 20%

* Percentagem de material de partida observado, por c.c.f., ao fim de 10 dias de reacção.

** Percentagem de produto observado, por c.c.f., ao fim de 10 dias de reacção.

III.3.1.2.5. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com HoTf₃

Num balão colocou-se 0,073 mmol (25 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 2 ml de CHCl₃ seco. Adicionou-se HoTf₃ (ver **Tabela III.4** para equivalentes). A reacção foi deixada sob agitação e sob atmosfera de N₂. . Ao fim de 10 dias, por c.c.f. [Et₂O / *n*-Hex (2:1)], não se observa o consumo completo de material de partida. Observa-se a formação de um produto que não evolui com o passar dos dias de reacção. A quantidade de produto formado não justificou a sua purificação.

Tabela III.4 – Condições reaccionais das reacções de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com HoTf₃.

Reagente	Equivalentes	Quantidade	Material de partida*	Produto**
HoTf ₃	0,1	5 mg	85%	15%
	0,5	22,3 mg	95%	5%

* Percentagem de material de partida observado por c.c.f. ao fim de 10 dias de reacção.

** Percentagem de produto observado por c.c.f. ao fim de 10 dias de reacção.

III.3.1.2.6. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com CuCl (I)

Num balão colocou-se 0,044 mmol (15 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 1 ml de CHCl₃ seco. Adicionou-se 0,1 eq. (0,5 mg; $4,37 \times 10^{-3}$ mmol) de CuCl (I). A reacção foi deixada sob agitação e sob atmosfera de N₂. Ao fim de 10 dias, por c.c.f. [Et₂O / *n*-Hex (2:1)] não se observou consumo de material de partida.

III.3.1.2.7. Reacção de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina com AgTf

Num balão colocou-se 0,044 mmol (15 mg; 1 eq.) de (*E*)-*N*-alil-*O*-benzil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127a**) em 1 ml de CHCl₃ seco. Adicionou-se 0,1 eq. (1,2 mg; $4,37 \times 10^{-3}$ mmol) de AgTf. A reacção foi deixada sob agitação e sob atmosfera de N₂. Ao fim de 10 dias, por c.c.f. [Et₂O / *n*-Hex (2:1)] não se observou consumo de material de partida.

III.3.1.2.8. Adição de *N*-alil-*O*-fenetil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral III.3.1.1 obteve-se (*E*)-*N*-alil-*O*-fenetil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127b**) a partir de 0,17 mmol (30 mg) de *N*-alil-*O*-fenetil-hidroxilamina (**126b**) e 0,17 mmol (31 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 16 h com um rendimento de 83% (50 mg) na forma de sólido amarelado.

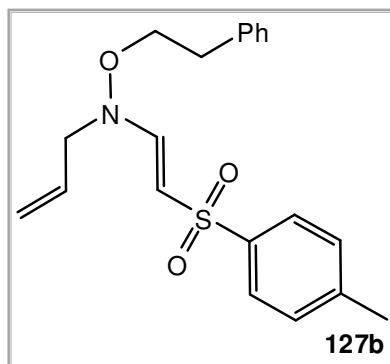
p.f.: 43 °C – 45 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,67 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H);

7,28 – 7,14 (7H + 1H, m, Ar-H + NCH=CHTs); 5,85 – 5,75

(1H, m, NCH₂CH=CH₂); 5,27 – 5,20 (2H + 1H, m, NCH₂CH=CH₂ + NCH=CHTs); 3,99 (2H, t, *J* = 6,7 Hz, OCH₂CH₂Ph); 3,83 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, NCH₂CH=CH₂); 2,84 (2H, t, *J* = 6,7 Hz, OCH₂CH₂Ph); 2,41 (3H, s, Ar-CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 146,4 (NCH=CHTs); 142,7 (Ar-C); 140,6 (Ar-C); 137,7 (Ar-C); 131,3 (NCH₂CH=CH₂); 129,4 (Ar-C); 128,8 (Ar-C); 128,4 (Ar-C); 126,5 (Ar-C); 126,5 (Ar-C); 120,0 (NCH₂CH=CH₂); 100,3 (NCH=CHTs); 73,6 (OCH₂CH₂Ph); 57,1 (NCH₂CH=CH₂); 34,5 (OCH₂CH₂Ph); 21,4 (Ar-CH₃).



IV (NaCl; cm^{-1}): 3080; 3028; 2927; 1615 (C=C); 1496; 1454; 1418; 1376; 1298; 1285; 1196; 1138; 1083; 1018; 856; 813; 750; 701; 654.

m/z (IE): 357 (M^+ , 1); 188 (20); 105 (C_8H_9^+ , 100); 91 (C_7H_7^+ , 30).

EMAR: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 357,139866; obtido: 357,138502.

III.3.1.2.9. Aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-fenetil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Num balão colocou-se 20 mg (0,05 mmol) de (*E*)-*N*-alil-*O*-fenetil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127b**) em solvente (ver **Tabela III.5**). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida observou-se, por c.c.f., a formação de fenilacetaldéido e de vários outros produtos. Pela complexidade da mistura reaccional não foi purificado qualquer produto. (**Nota:** a identificação da 2-fenilacetaldéido foi feita por comparação de r.f. em c.c.f. com amostra autêntica em diferentes eluentes revelação com spray de DNP).

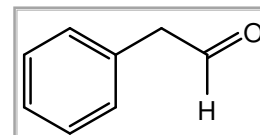


Tabela III.5 – Condições reaccionais de aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-fenetil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina.

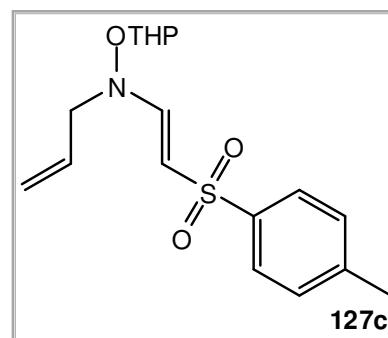
Solvente	Temperatura	Tempo reacção
o-diclorobenzeno	180 °C	30 min.
xileno	140 °C	2h 30 min.
benzeno	80 °C	4 h *

* Ao fim deste tempo observava-se 80% de material de partida (c.c.f.).

III.3.1.2.10. Adição de *N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piranil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.1.1** obteve-se (*E*)-*N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**127c**) a partir de 0,64 mmol (100 mg) de *N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piranil)-hidroxilamina (**126c**) e 0,64 mmol (115 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 1 h com um rendimento de 86% (184 mg) na forma de sólido branco.

p.f.: 75 °C – 77 °C (Et_2O).



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,73 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,32 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 7,27 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 5,93 – 5,83 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,47 (1H, d, $J = 12,5$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,28 (1H, dd, $J = 17,2$ Hz + $J = 1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ trans); 5,27 (1H, dd, $J = 10,2$ Hz + $J = 1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ cis); 4,89 (1H, t, $J = 3,2$ Hz, $\text{OCH}(-[\text{CH}_2]_4\text{O}-)$); 4,04 (1H, dd, $J = 15,4$ Hz + $J = 6,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,99 (1H, dd, $J = 15,4$ Hz + $J = 5,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,92 – 3,86 (1H, m, CH_2); 3,59 – 3,57 (1H, m, CH_2); 2,41 (3H, s, Ar- CH_3); 1,72 – 1,55 (6H, m, CH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 147,0 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 142,3 (Ar-C); 140,2 (Ar-C); 131,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 129,0 (Ar-C); 126,1 (Ar-C); 119,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 101,7 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 99,8 ($\text{OCH}(-[\text{CH}_2]_4\text{O}-)$); 62,6 (CH_2); 58,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 28,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 21,0 (Ar- CH_3); 18,7 (CH_2).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3080; 3036; 2946; 2872; 1615 ($\text{C}=\text{C}$); 1441; 1356; 1285; 1138; 1084; 1038; 908; 861; 814; 655.

EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (M^+): 337,13478; obtido: 337,13425.

III.3.1.2.11. Aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

Num balão colocou-se 25 mg (0,07 mmol) de (*E*)-*N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina em solvente (ver **Tabela III.6**). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida observou-se, por c.c.f., a formação de tetra-hidropiran-2-ona e de vários outros produtos. Pela complexidade da mistura reaccional não foi purificado qualquer produto. (**Nota:** a identificação da tetra-hidropiran-2-ona foi feita por comparação de r.f. em c.c.f. com amostra autêntica em diferentes eluentes revelação com spray de DNP).

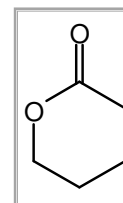


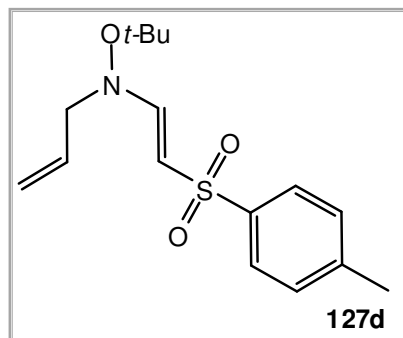
Tabela III.6 – Condições reaccionais de aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina.

Solvente	Temperatura	Tempo reacção
o-diclorobenzeno	180 °C	3 min.
xileno	140 °C	5 min.
tolueno	111 °C	3 h
benzeno	80 °C	3 h *

* Ao fim deste tempo observava-se 50% de material de partida (por c.c.f.).

III.3.1.2.12. Adição de *N*-alil-*O*-(*terc*-butil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.1.1** obteve-se (*E*)-*N*-alil-*O*-(*terc*-butil)-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127d**) a partir de 1,66 mmol (214 mg) de *N*-alil-*O*-(*terc*-butil)-hidroxilamina (**126d**) e 1,66 mmol (299 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 2 h com um rendimento de 75% (385 mg) na forma de sólido branco. (**Nota:** o solvente utilizado na reacção: Et₂O).



p.f.: 94 °C – 96 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,69 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,32 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 7,24 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 5,84 – 5,76 (1H, m, NCH₂CH=CH₂); 5,55 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 5,25 – 5,21 (2H, m, NCH₂CH=CH₂); 3,85 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, NCH₂CH=CH₂); 2,37 (3H, s, Ar-CH₃); 1,19 (9H, s, OC(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,0 (NCH=CHTs); 142,3 (Ar-C); 140,1 (Ar-C); 130,9 (NCH₂CH=CH₂); 129,0 (Ar-C); 126,1 (Ar-C); 119,3 (NCH₂CH=CH₂); 103,1 (NCH=CHTs); 81,7 (OC(CH₃)₃); 59,8 (NCH₂CH=CH₂); 26,6 (OC(CH₃)₃); 21,0 (Ar-CH₃).

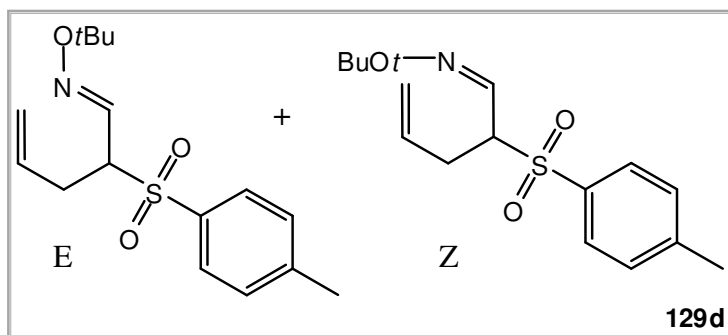
IV (NaCl; cm⁻¹): 3083; 2978; 2931; 1614 (C=C); 1366; 1298; 1285; 1182; 1139; 1084; 854; 658.

Análise elementar calculada para C₁₆H₂₃NO₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53; S, 10.36.

Determinada: C, 62.25; H, 7.68; N, 4.43; S, 10.28.

III.3.1.2.13. Aquecimento de (*E*)-*N*-alil-*O*-(*terc*-butil)-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.1.2** obteve-se *O*-(*terc*-butil)óxima de (1*E*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129d_E**) e *O*-(*terc*-butil)óxima de (1*Z*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129d_Z**) a partir de 0,03 mmol (10 mg) de (*E*)-*N*-alil-*O*-(*terc*-butil)-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127d**) ao fim de 1 h com um rendimento de 26% (2,6 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): *E* / *Z*: (2:1) 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H *Z*); 7,69 (2H, d, *J* = 8,2

Hz, Ar-H *E*); 7,33 – 7,31 (2H + 2H, m, Ar-H *E* + Ar-H *Z*); 7,19 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 6,56 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 5,76 – 5,66 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 5,15 – 5,07 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 4,80 – 4,74 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 3,84 – 3,79 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 3,01 – 2,86 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 2,66 – 2,55 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃ *Z*); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃ *E*); 1,06 (9H, s, OC(CH₃)₃ *E*); 0,88 (9H, s, OC(CH₃)₃ *Z*).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂; 100,62 MHz) δ: 141,4 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 141,0 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 137,0 (Ar-C *E* + *Z*); 135,1 (Ar-C *Z*); 135,0 (Ar-C *E*); 132,4 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 132,1 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 129,6 (Ar-C *E*); 129,5 (Ar-C *Z*); 129,1 (Ar-C *E*); 128,9 (Ar-C *Z*); 118,6 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 118,0 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 77,6 (OC(CH₃)₃ *E*); 77,4 (OC(CH₃)₃ *Z*); 65,6 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 59,0 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 29,8 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 29,7 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 27,1 (OC(CH₃)₃ *E*); 26,9 (OC(CH₃)₃ *Z*); 21,6 (Ar-CH₃ *E* + *Z*).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3082; 2958; 2924; 2855; 1644 (C=N-O); 1597 (C=C); 1456; 1319 (SO₂); 1190; 1149 (SO₂); 1086; 948; 919; 667.

EMAR: calculado para C₁₆H₂₄NO₃S (M⁺ +1): 310,147691; obtido: 310,147555.

III.3.1.2.14. Adição de *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

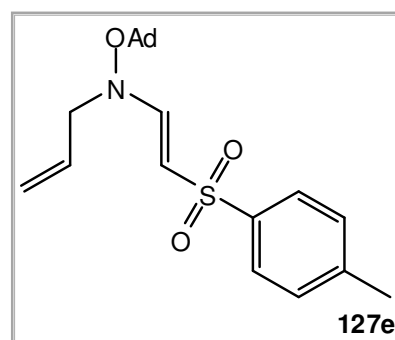
Pelo método geral III.3.1.1 obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127e**) a partir de 0,36 mmol (75 mg) de *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina (**126e**) e 0,36 mmol (65 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 16 h com um rendimento de 72% (100 mg) na forma de óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,70 (2H, d, $J = 7,9$ Hz, Ar-H);

7,34 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, NCH=CHTs); 7,25 (2H, d, $J = 7,9$ Hz, Ar-H); 5,89 – 5,79 (1H, m, NCH₂CH=CH₂); 5,60 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, NCH=CHTs); 5,26 – 5,22 (2H, m, NCH₂CH=CH₂); 3,85 (2H, d, $J = 5,9$ Hz, NCH₂CH=CH₂); 2,39 (3H, s, Ar-CH₃); 2,13 (3H, s, Ad-H); 1,76 (6H, s, Ad-H); 1,63 – 1,54 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂; 100,62 MHz) δ: 150,1 (NCH=CHTs); 142,3 (Ar-C); 140,2 (Ar-C); 131,0 (NCH₂CH=CH₂); 129,0 (Ar-C); 126,1 (Ar-C); 119,3 (NCH₂CH=CH₂); 102,5 (NCH=CHTs); 81,1 (O-C_{Ad}); 60,3 (NCH₂CH=CH₂); 40,7 (Ad-C); 35,5 (Ad-C); 30,0 (Ad-C); 21,0 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3078; 2910; 2854; 1615 (C=C); 1454; 1353; 1299 (SO₂); 1138 (SO₂); 1084;



1064; 925; 860; 656.

m/z (IE): 387 (M^+ , 1); 191 (10); 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 91 ($C_7H_7^+$, 60).

EMAR: calculado para $C_{22}H_{30}NO_3S$ ($M^+ + 1$): 388,194641; obtido: 388,194681.

Análise elementar calculada para $C_{22}H_{29}NO_3S$: C, 68.18; H, 7.54; N, 3.61; S, 8.27.

Determinada: C, 68.65; H, 7.71; N, 3.38; S, 7.74.

III.3.1.2.15. Adição de *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona seguida por 1H -RMN

Num tubo 1H -RMN colocou-se 0,1 mmol (20 mg) de *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina (**126e**) em CD_2Cl_2 ($\approx 0,4$ M). Adicionou-se 0,1 mmol (17 mg) de etinil *p*-tolilsulfona e deixou-se reagir à temperatura ambiente. A reacção foi seguida por 1H -RMN. Após o consumo completo dos materiais de partida (6 h), o solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna sílica flash [Et_2O/n -Hex (1:4)]. Obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127e**) com um rendimento de 95% (35 mg) na forma de óleo incolor (para dados espectroscópicos ver **III.3.1.2.14**). Durante a reacção (nas primeiras 4 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127ez**) que se converte em **127e**.

(*Z*)-*O*-Adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,80 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,36 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,62 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, $NCH=CHTs$); 5,18 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, $NCH=CHTs$). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

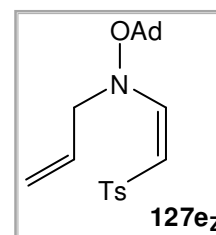


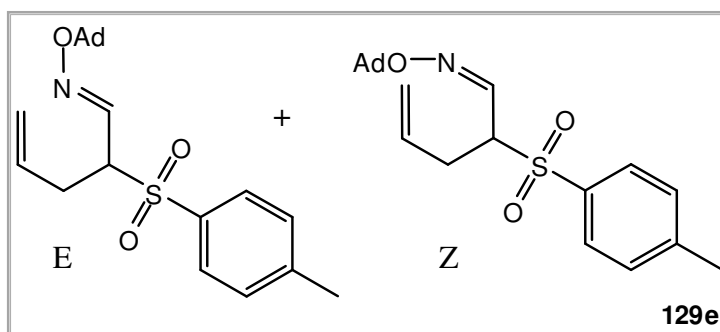
Tabela III.7 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-alil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por 1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	95%	5%	0%	0%
20 min.	21%	61%	18%	0%
40 min.	11%	44%	45%	0%
1 h	9%	30%	61%	0%

6 h	0%	0%	99%	0%
-----	----	----	-----	----

III.3.1.2.16. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.1.2** obteve-se *O*-adamantilóxima (1*E*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129e_E**) e *O*-adamantilóxima (1*Z*,2*Z*)-2-tosilpenta-2,4-dienal (**129e_Z**) a partir de 0,05 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-alil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**127e**) ao fim de 2,5 h com um rendimento de 100% (20 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: *E* / *Z*: (2:1) 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H *Z*); 7,68 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H *E*); 7,34 – 7,31 (2H + 2H, m, Ar-H *E* + *Z*); 7,21 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 6,56 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 5,76 – 5,66 (1H + 1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 5,15 – 5,07 (2H + 2H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 4,82 – 4,77 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 3,84 – 3,79 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 3,01 – 2,95 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 2,93 – 2,87 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 2,65 – 2,56 (1H + 1H, m, N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E* + *Z*); 2,44 (3H, s, Ar-CH₃ *Z*); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃ *E*); 2,08 (3H, sl, Ad-H *E*); 2,05 (3H, sl, Ad-H *Z*); 1,62 – 1,45 (12H + 12H, m, Ad-H *E* + *Z*).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 141,2 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 140,7 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 137,2 (Ar-C *E* + *Z*); 134,8 (Ar-C *Z*); 133,6 (Ar-C *E*); 131,9 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 131,6 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 129,2 (Ar-C *E*); 129,0 (Ar-C *Z*); 128,6 (Ar-C *E*); 128,5 (Ar-C *Z*); 118,1 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 117,5 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 78,0 (O-C_{Ad} *E*); 77,7 (O-C_{Ad} *Z*); 65,1 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 58,5 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 40,7 (Ad-C *E*); 40,4 (Ad-C *Z*); 35,7 (Ad-C *E* + *Z*); 30,0 (Ad-C *E*); 29,9 (Ad-C *Z*); 29,3 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *E*); 29,1 (N=CHCH(Ts)CH₂CH=CH₂ *Z*); 21,1 (Ar-CH₃ *E* + *Z*).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3078; 2910; 2854; 1639 (C=N-O) 1597 (C=C); 1454; 1318 (SO₂); 1302; 1148 (SO₂); 1073; 950; 813; 663.

m/z (IE): 387 (M⁺, 1); 191 (45); 149 (30); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 20); 83 (45); 69 (55); 57 (100).

EMAR: calculado para C₂₂H₂₉NO₃S (M⁺): 387,186816; obtido: 387,186741.

III.3.2. Adições de Michael estudadas por ^1H -RMN de *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxisilaminas a etinil *p*-tolilsulfona

III.3.2.1. Método geral

Num tubo ^1H -RMN colocou-se a *O*-alquil-*N*-propargil-hidroxisilamina requerida em CD_2Cl_2 ($\approx 0,4 \text{ M}$). Adicionou-se 1 eq. de etinil *p*-tolilsulfona e deixou-se reagir à temperatura ambiente. As reacções foram seguidas por ^1H -RMN. Após o consumo completo dos materiais de partida, a reacção foi parada por evaporação do solvente. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash [$\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ (1:4)].

III.3.2.1.1. Adição de *O*-benzil-*N*-propargil-hidroxisilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.2.1** obteve-se (*E*)-*O*-benzil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxisilamina (**136a**) e *O*-benzilóxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138a**) a partir de 0,12 mmol (20 mg) de *O*-benzil-*N*-propargil-hidroxisilamina (**135a**) e 0,12 mmol (22 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 72 h com um rendimento de 30% (12,5 mg) na forma de óleo amarelo e com um rendimento de 60% (rendimento calculado por ^1H -RMN devido a não ser possível isolar o produto puro) respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-benzil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxisilamina (**136a_Z**) que se converte em **136a** e **138a**.

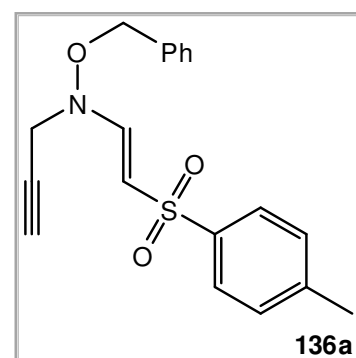
(*E*)-*O*-Benzil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxisilamina

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,68 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, Ar-H); 7,32 – 7,28 (7H + 1H, m, Ar-H + $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,67 (1H, d, $J = 12,6 \text{ Hz}$, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 4,81 (2H, s, OCH_2Ph); 3,92 (2H, d, $J = 2,3 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,42 (3H, s, Ar- CH_3); 2,36 (1H, t, $J = 2,3 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3276 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$); 3030; 2924; 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1618 ($\text{C}=\text{C}$); 1452; 1285 (SO_2); 1138 (SO_2); 1083; 960; 664.

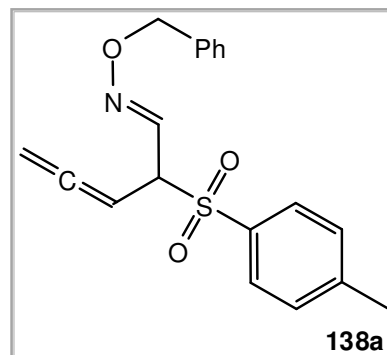
m/z (IE): 342 (M^+ , 1); 186 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+$, 10); 155 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$, 7); 91 (C_7H_7^+ , 100).

EMAR: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+ + 1$): 342,116391; obtido: 342,115824.



O-Benzilóxima de (E)-2-tosilpenta-3,4-dienal

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,66 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,37 – 7,27 (7H + 1H, m, Ar-H + N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 5,42 (1H, q, *J* = 7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,90 – 4,80 (2H + 2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂ + OCH₂Ph); 4,35 (1H, tt, *J* = 7,7 Hz + *J* = 2,0 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,46 (3H, s, Ar-CH₃).



(Z)-O-Benzil-N-propargil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,69 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,37 – 7,28 (5H, m, Ar-H); 7,24 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,41 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs); 5,34 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs); 4,86 (2H, s, OCH₂Ph); 4,11 (2H, d, *J* = 2,4 Hz, NCH₂C≡CH); 2,35 (1H, t, *J* = 2,4 Hz, NCH₂C≡CH).

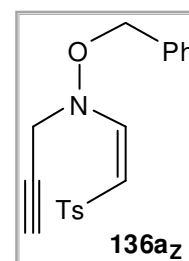


Tabela III.8 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-benzil-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	90%	10%	0%	0%
30 min.	65%	35%	0%	0%
1 h	53%	47%	0%	0%
1 h 30 min.	48%	51%	1%	0%
2 h	36%	62%	1%	1%
4 h	23%	67%	5%	5%
6 h	15%	66%	10%	9%
72 h	0%	0%	40%	60%

III.3.2.2. Método geral para aquecimento de *O*-alqui-*N*-propargil-hidroxilaminas

Num balão colocou-se a (*E*)-*O*-alquil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina requerida em *o*-diclorobenzeno ($\approx 0,05$ M). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida a reacção foi parada. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash ($\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ 1:4). (**Nota:** o solvente da reacção foi removido durante a coluna cromatográfica usando *n*-Hex como eluente).

III.3.2.2.1. Aquecimento de (*E*)-*O*-benzil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

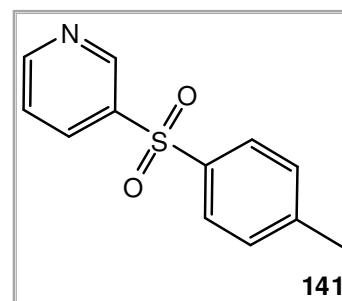
Pelo método geral III.3.2.2 obteve-se 3-tosilpiridina (**141**) a partir de 0,059 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-benzil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136a**) ao fim de 15 min. com um rendimento de 77% (10,5 mg) na forma de óleo amarelado.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 9,13 (1H, s, Ar-H); 8,78 (1H, d, J = 3,3 Hz, Ar-H); 8,26 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-H); 7,85 (2H, d, J =

8,3 Hz, Ar-H); 7,51 - 7,48 (1H, m, Ar-H); 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz, Ar-H); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃).

m/z (IE): 233 (M^+ , 100); 139 (23); 107 (23); 91 (C_7H_7^+ , 40); 65 (15).

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com a literatura.⁶⁷

III.3.2.2.2. Adição de *O*-(*tert*-butil)-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral III.3.2.1 obteve-se (*E*)-*O*-(*tert*-butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136d**) e *O*-(*tert*-butil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138d**) a partir de 0,24 mmol (25 mg) de *O*-(*tert*-butil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135d**) e 0,24 mmol (43 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 72 h com um rendimento de 30% (20 mg) na forma de óleo amarelo e com um rendimento de 64% (rendimento calculado por ^1H -RMN devido a não ser possível isolar o produto puro) respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(*tert*-butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136d_Z**) que se converte em **136d** e **138d**.

(E)-*O*-(*tert*-Butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

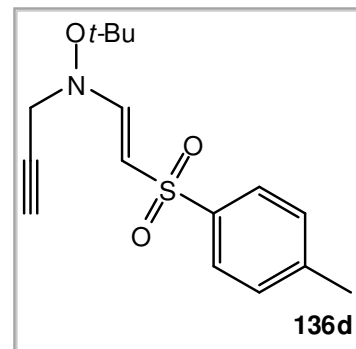
^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,36 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, NCH=CHTs); 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 5,75 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, NCH=CHTs); 4,01 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, NCH₂C \equiv CH); 2,41 (3H + 1H, s, Ar-CH₃ + NCH₂C \equiv CH); 1,21 (9H, s, OC(CH₃)₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 151,4 (NCH=CHTs); 144,4 (Ar-C); 141,3 (Ar-C); 130,6 (Ar-C); 127,7 (Ar-C); 108,1 (NCH=CHTs); 83,3 (NCH₂C \equiv CH); 78,1 (OC(CH₃)₃); 74,8 (NCH₂C \equiv CH); 48,1 (NCH₂C \equiv CH); 27,6 (OC(CH₃)₃); 22,2 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3264 (C \equiv C-H); 3078; 2978; 2921; 2064 (C \equiv C); 1620 (C=C); 1455; 1376; 1299 (SO₂); 1139 (SO₂); 1084; 853; 665.

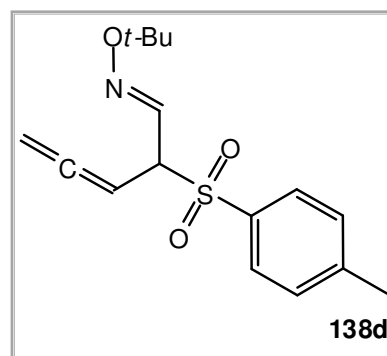
m/z (IE): 307 (M^+ , 0,1); 251 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, 10); 205 (25); 180 (25); 155 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$, 10); 139 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{S}^+$, 80); 91 (C_7H_7^+ , 100).

EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 307,124216; obtido: 307,124882.



O-(*tert*-Butil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,66 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,26 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 5,44 (1H, q, $J = 7,6$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,91 – 4,81 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,35 (1H, tt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,0$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 1,11 (9H, s, OC(CH₃)₃).



(*Z*)-*O*-(*tert*-Butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,79 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,60 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, NCH=CHTs); 5,39 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

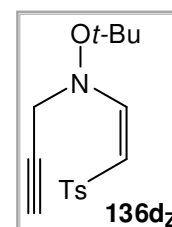
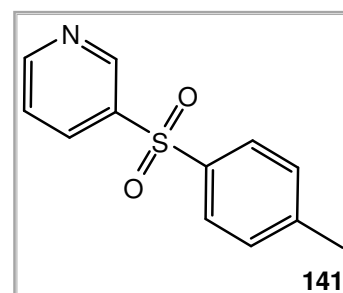


Tabela III.9 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-(*terc*-butil)-*N*-propargil-hidroxicilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	98%	2%	0%	0%
45 min.	52%	15%	32%	0%
1 h 30 min.	34%	31%	32%	3%
4 h	9%	41%	33%	17%
5 h	3%	40%	34%	24%
70 h	0%	0%	36%	64%

III.3.2.2.3. Aquecimento de (*E*)-*O*-(*terc*-butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.2.2** obteve-se 3-tosilpiridina (**141**) a partir de 0,065 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-(*terc*-butil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136d**) ao fim de 15 min. com um rendimento de 71% (11 mg) na forma de óleo incolor. Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **141** da reacção **III.3.2.2.1**).

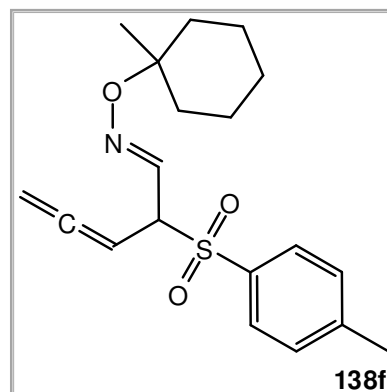


III.3.2.2.4. Adição de *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.2.1** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-2'-tosilpenta-3',4'-dienal (**138f**) a partir de 0,12 mmol (20 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135f**) e 0,12 mmol (22 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 48 h com um rendimento de 83% (rendimento calculado por ¹H-RMN devido a não ser possível isolar o produto puro). Durante a reacção (nas primeiras 30 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-propargil-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136f_Z**) que se converte em **138f**.

O-(1-Metilciclo-hexil)óxima de (E)-2'-tosilpenta-3',4'-dienal

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,69 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,36 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,33 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 5,46 (1H, q, *J* = 6,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,91 – 4,86 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,41 – 4,35 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,44 (3H, s, Ar-CH₃); 1,45 – 1,35 (2H, m, CH₂); 1,42 – 1,24 (8H, m, CH₂); 1,05 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)).



¹³C-RMN (CD₂Cl₂; 100,62 MHz) δ: 211,5 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 145,6 (Ar-C); 140,8 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 134,3 (Ar-C); 130,0 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 82,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 80,7 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 78,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 66,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 36,2 (CH₂); 25,8 (CH₂); 23,4 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 22,4 (CH₂); 21,7 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2932; 2860; 1954 (C=C=C); 1620; 1597; 1446; 1323 (SO₂); 1147 (SO₂); 1085; 964; 855; 814; 668.

(Z)-O-(1-Metilciclo-hexil)-N-propargil-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,80 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,65 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, NCH=CHTs); 5,43 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

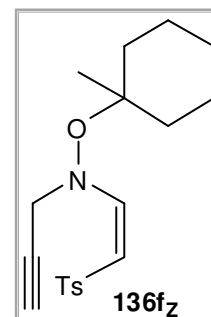


Tabela III.10 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de O-(1-metilciclo-hexil)-N-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	90%	10%	0%	0%
30 min.	64%	36%	0%	0%
45 min.	51%	40%	0%	9%
1 h	45%	44%	0%	11%
1 h 15 min.	40%	45%	1%	14%

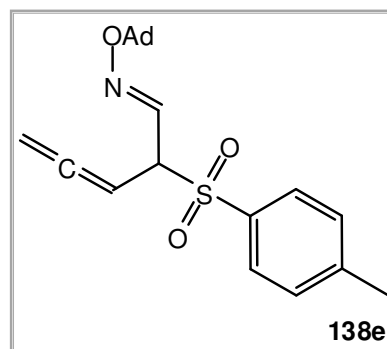
3 h	26%	44%	5%	25%
5 h	18%	36%	10%	36%
48 h	0%	0%	16%	83%

III.3.2.2.5. Adição de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.2.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138e**) a partir de 0,10 mmol (20 mg) de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135e**) e 0,10 mmol (18 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 60 h com um rendimento de 95% (rendimento calculado por ^1H -RMN devido a não ser possível isolar o produto puro). Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136e_Z**) que se converte em **138e**.

O-Adamantilóxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,68 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar-H); 7,37 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar-H); 7,29 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 5,48 – 5,43 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,92 – 4,85 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,36 (1H, t, $J = 6,0$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,44 (3H, s, Ar-CH₃); 2,10 (3H, s, Ad-H); 1,69 – 1,50 (12H, m, Ad-H).



^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 ; 100,62 MHz) δ : 211,5 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 145,6 (Ar-C); 140,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 134,2 (Ar-C); 130,1 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 82,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 79,0 (O-C_{Ad}); 78,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 66,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 42,8 (Ad-C); 36,6 (Ad-C); 31,1 (Ad-C); 21,7 (Ar-CH₃).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3064; 2909; 2854; 1954 (C=C=C); 1620 (C=C); 1596; 1454; 1320 (SO_2); 1148 (SO_2); 1085; 1069; 959; 813; 661.

(Z)-O-Adamantil-N-propargil-N-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,81 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,59 (1H, d, *J* = 10,1 Hz, NCH=CHTs); 5,43 (1H, d, *J* = 10,1 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

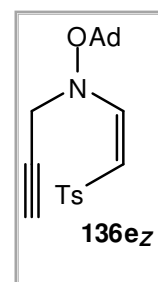


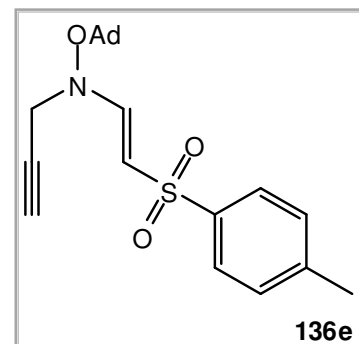
Tabela III.11 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	95%	5%	0%	0%
30 min.	77%	23%	0%	0%
1 h	63%	38%	0%	0%
1 h 30 min.	54%	45%	0%	1%
3 h	35%	54%	1%	10%
6 h	23%	50%	2%	25%
11 h	17%	33%	3%	47%
15 h	14%	30%	3%	53%
40 h	10%	6%	4%	80%
60 h	0%	0%	5%	95%

Caso a reacção seja parada antes da totalidade da enamina *Z* seja convertida em aleno, é possível obter a enamina *E*, por isomerização de *Z*, durante a purificação por cromatografia de coluna flash em sílica. Para tal, foi feita a mesma reacção utilizando o método geral **III.3.2.1** obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136e**) a partir de 0,12 mmol (25 mg) de *O*-adamantil-*N*-propargil-hidroxilamina (**135e**) e 0,12 mmol (22 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 12 h com um rendimento de 40% (19 mg) na forma de sólido branco.

p.f.: 138 °C – 139 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,36 (1H, d, *J* = 12,7 Hz, NCH=CHTs); 7,30 (2H, d, *J* = 8,2 Hz,



Ar-H); 5,77 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, NCH=CHTs); 4,01 (2H, sl, NCH₂C≡CH); 2,41 (3H + 1H, s, Ar-CH₃ + NCH₂C≡CH); 2,14 (3H, sl, Ad-H); 1,77 (6H, sl, Ad-H); 1,65 – 1,56 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,9 (NCH=CHTs); 143,7 (Ar-C); 140,7 (Ar-C); 130,0 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 106,9 (NCH=CHTs); 82,0 (NCH₂C≡CH); 77,5 (O-C_{Ad}); 74,2 (NCH₂C≡CH); 47,9 (NCH₂C≡CH); 41,2 (Ad-C); 36,4 (Ad-C); 31,0 (Ad-C); 21,6 (Ar-CH₃).

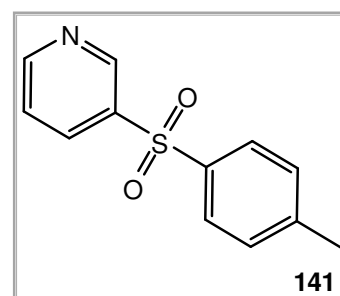
IV (NaCl; cm⁻¹): 3306 (C≡C-H); 3085; 2916; 2854; 2254 (C≡C); 1620 (C=C); 1455; 1299 (SO₂); 1140 (SO₂); 1084; 912; 732; 664.

m/z (IE): 385 (M⁺, 0,5); 205 (C₁₃H₁₉NO⁺, 100); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 55).

EMAR: calculado para C₂₂H₂₈NO₃S (M⁺ +1): 386,178991; obtido: 386,178820.

III.3.2.2.6. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral III.3.2.2 obteve-se 3-tosilpiridina (**141**) a partir de 0,05 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136e**) ao fim de 15 min. com um rendimento de 80% (10 mg) na forma de óleo incolor. Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **141** da reacção III.3.2.2.1).



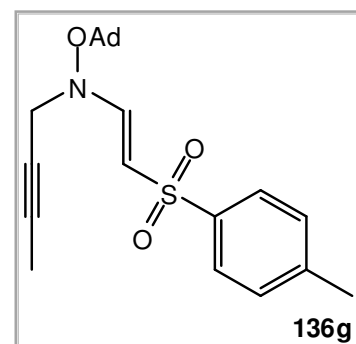
III.3.2.2.7. Adição de *O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-hidroxilamina a etil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral III.3.2.1 obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136g**) a partir de 0,09 mmol (20,2 mg) de *O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-hidroxilamina (**135g**) e 0,09 mmol (16 mg) de etil *p*-tolilsulfona ao fim de 42 h com um rendimento de 95% (35 mg) na forma de sólido branco. Durante a reacção (nas primeiras 24 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136g_Z**) que se converte em **136g**.

(E)-O-Adamantil-N-(2-butilil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

p.f.: 148 °C – 149 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 7,26 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 5,73 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 3,92 (2H, sl, NCH₂C≡CCH₃); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,14 (3H, sl, Ad-H); 1,81 (3H, t, *J* = 2,2 Hz, NCH₂C≡CCH₃); 1,76 (6H, sl, Ad-H); 1,63 – 1,54 (6H, m, Ad-H).



¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,7 (NCH=CHTs); 142,9 (Ar-C); 140,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 126,8 (Ar-C); 105,4 (NCH=CHTs); 82,5 (NCH₂C≡CCH₃); 81,5 (O-C_{Ad}); 72,1 (NCH₂C≡CCH₃); 48,0 (NCH₂C≡CCH₃); 41,0 (Ad-C); 36,0 (Ad-C); 30,5 (Ad-C); 21,5 (Ar-CH₃); 3,7 (NCH₂C≡CCH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3085; 2910; 2853; 2255 (C≡C); 1618 (C=C); 1452; 1299 (SO₂); 1139 (SO₂); 1084; 858; 665.

m/z (IE): 399 (M⁺, 0,5); 244 (C₁₆H₂₂NO⁺, 2); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (12).

EMAR: calculado para C₂₃H₂₉NO₃S (M⁺): 399,186816 obtido: 399,186331.

(Z)-O-Adamantil-N-(2-butilil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,80 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,33 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,57 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs); 5,34 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

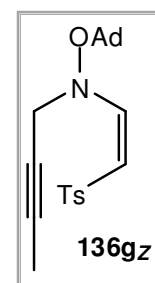


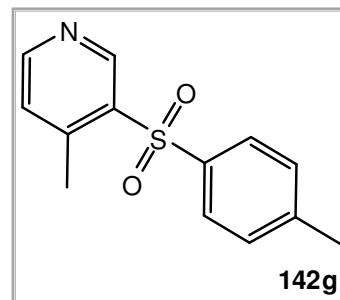
Tabela III.12 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de O-adamantil-N-(2-butilil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	83%	17%	0%	0%
30 min.	42%	37%	21%	0%
1 h	29%	28%	43%	0%
2 h	19%	16%	65%	0%
3 h	15%	11%	74%	0%
9 h	5%	4%	91%	0%

24 h	2%	1%	97%	0%
42 h	0%	0%	100%	0%

III.3.2.2.8. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.2.2** obteve-se 4-metil-3-tosilpiridina (**142g**) a partir de 0,075 mmol (30 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-butilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136g**) ao fim de 60 min. com um rendimento de 80% (15 mg) na forma de óleo amarelo pálido.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 9,23 (1H, s, Ar-H); 8,62 (1H, d, *J* = 4,2 Hz, Ar-H); 8,01 (1H, d, *J* = 4,2 Hz, Ar-H); 7,77 (2H, d, *J* = 7,9 Hz, Ar-H); 7,30 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 2,47 (3H, s, CH₃); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2958, 2912, 2845, 1331 (SO₂), 1156 (SO₂), 915.

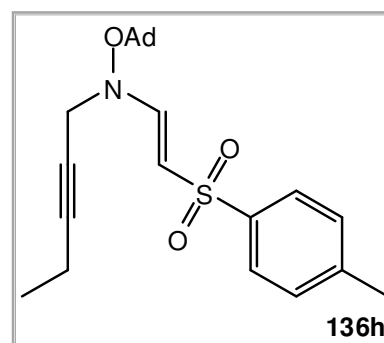
III.3.2.2.9. Adição de *O*-adamantil-*N*-(2-pentilil)-hidroxilamina a etilil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.2.1** obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-pentilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136h**) a partir de 0,09 mmol (20,5 mg) de *O*-adamantil-*N*-(2-pentilil)-hidroxilamina (**135h**) e 0,09 mmol (16 mg) de etilil *p*-tolilsulfona ao fim de 24 h com um rendimento de 80% (28 mg) na forma de sólido branco. Durante a reacção (na primeira hora) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(2-pentilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136h_Z**) que se converte em **136h**.

(*E*)-*O*-Adamantil-*N*-(2-pentilil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

p.f.: 129 °C – 130 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,75 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,49 (1H, d, *J* = 12,7 Hz, NCH=CHTs); 7,26 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 5,73 (1H, d, *J* = 12,7 Hz, NCH=CHTs); 3,94 (2H, sl, NCH₂C≡CCH₂CH₃); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,21 – 2,14 (2H + 3H, m, NCH₂C≡CCH₂CH₃ + Ad-H); 1,77 (6H, sl, Ad-H);



1,64 – 1,55 (6H, m, Ad-H); 1,10 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 150,1 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 142,4 (Ar-C); 140,0 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 126,3 (Ar-C); 104,7 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 87,9 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 81,0 (O-C_{Ad}); 71,7 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 47,5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 40,5 (Ad-C); 35,5 (Ad-C); 30,0 (Ad-C); 21,0 (Ar-CH₃); 13,1 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$); 11,9 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3085; 2976; 2911; 2854; 2062 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1618 ($\text{C}=\text{C}$); 1454; 1299 (SO_2); 1139 (SO_2); 1084; 1064; 921; 859; 812; 665.

m/z (IE): 258 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}^+$, 10); 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 91 (C_7H_7^+ , 10); 79 (13); 67 (C_5H_7^+ , 9).

EMAR: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 413,202466 obtido: 413,202232.

(Z)-O-Adamantil-N-(2-pentinil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,85 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,58 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,31 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

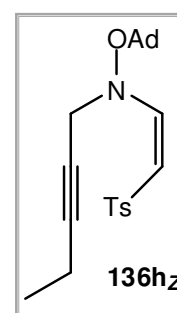


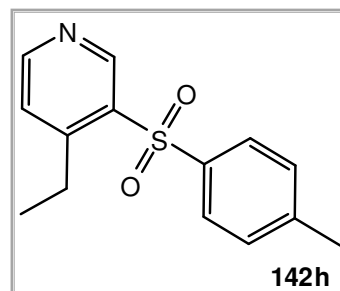
Tabela III.13 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de O-adamantil-N-(2-pentinil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	95%	5%	0%	0%
10 min.	72%	15%	13%	0%
20 min.	55%	11%	34%	0%
30 min.	51%	6%	43%	0%
1 h 30 min.	30%	0%	70%	0%
8 h	3%	0%	97%	0%
24 h	0%	0%	100%	0%

III.3.2.2.10. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-pentinil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.2.2** obteve-se 4-etil-3-tosilpiridina (**142h**) a partir de 0,048 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(2-propinil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136h**) ao fim de 1 h com um rendimento de 71% (9 mg) na forma de óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 9,00 (1H, s, Ar-H); 8,59 (1H, d, *J* = 4,0 Hz, Ar-H); 8,03 (1H, d, *J* = 4,1 Hz, Ar-H); 7,78 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,31 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 2,55 (2H, q, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₃); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 1,30 (3H, t, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₃).



III.3.2.2.11. Adição de *O*-adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

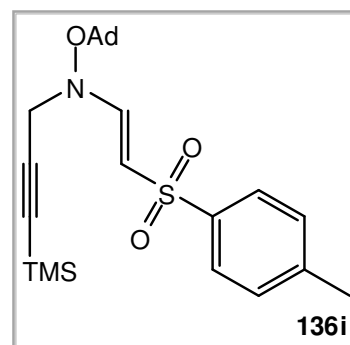
Pelo método geral **III.3.2.1** obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136i**) a partir de 0,08 mmol (21 mg) de *O*-adamantil-*N*-(3-(trimetilsilil)-2-propinil)-hidroxilamina (**135i**) e 0,08 mmol (14 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 96 h com um rendimento de 85% (28 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136i_Z**) que se converte em **136i**.

(*E*)-*O*-Adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 7,27 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 5,74 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 3,98 (2H, sl, NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,15 (3H, sl, Ad-H); 1,77 (6H, sl, Ad-H); 1,64 – 1,55 (6H, m, Ad-H); 0,15 (9H, s, NCH₂C≡CSi(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,3 (NCH=CHTs); 142,9 (Ar-C); 140,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 126,8 (Ar-C); 105,4 (NCH=CHTs); 98,1 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 91,7 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 81,6 (O-C_{Ad}); 48,4 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃); 41,0 (Ad-C); 36,0 (Ad-C); 30,5 (Ad-C); 21,5 (Ar-CH₃); -0,3 (NCH₂C≡CSi(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3085; 2910; 2853; 2177 (C≡C); 1619 (C=C); 1452; 1299 (SO₂); 1249; 1140



(SO₂); 1085; 1000; 845; 759.

m/z (IE): 302 (C₁₈H₂₈NOSi⁺, 3); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 79 (10).

EMAR: calculado para C₂₅H₃₆NO₃SSi (M⁺ +1): 458,218520; obtido: 458,218435.

(Z)-O-Adamantil-N-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,82 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,34 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,58 (1H, d, *J* = 10,1 Hz, NCH=CHTs); 5,40 (1H, d, *J* = 10,1 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

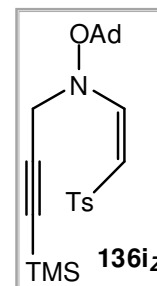
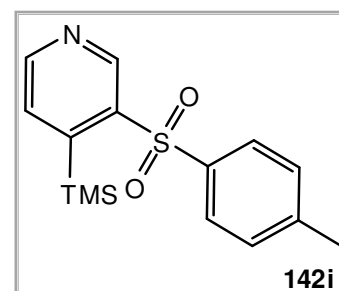


Tabela III.14 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	95%	5%	0%	0%
30 min.	58%	38%	4%	0%
1 h	47%	44%	9%	0%
3 h	33%	51%	16%	0%
9 h	23%	50%	27%	0%
18 h	15%	43%	42%	0%
48 h	2%	18%	80%	0%
96 h	0%	1%	99%	0%

III.3.2.2.12. Aquecimento de (E)-O-adamantil-N-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.2.2** obteve-se 3-tosil-4-(trimetilsilil)-piridina (**142i**) a partir de 0,044 mmol (20 mg) de (E)-*O*-adamantil-*N*-[3-(trimetilsilil)-2-propinil]-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**136i**) ao fim de 2h30 min. com um rendimento de 33% (4,5 mg) na forma de óleo incolor.



^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 9,07 (1H, s, Ar-H); 8,82 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, Ar-H); 7,78 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, Ar-H); 7,31 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); -0,10 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

III.3.3. Adições de Michael estudadas por ^1H -RMN de *N*-propargil-*O*-silil-hidroxisilinas a etinil *p*-tolilsulfona

III.3.3.1. Método geral

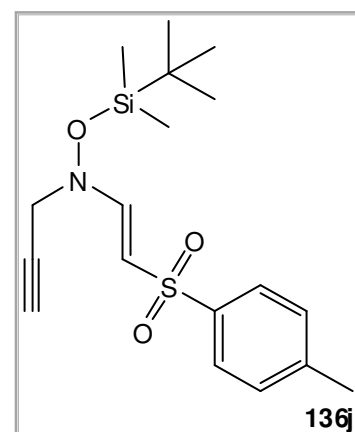
Num tubo de ^1H -RMN colocou-se a *N*-propargil-*O*-silil-hidroxisilina requerida em CD_2Cl_2 ($\approx 0,4$ M). Adicionou-se 1 eq. de etinil *p*-tolilsulfona e deixou-se reagir à temperatura ambiente. A reacção foi seguida por ^1H -RMN. Após o consumo completo dos materiais de partida, a reacção foi parada por evaporação do solvente. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash [$\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ (1:4)].

III.3.3.1.1. Adição de *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-hidroxisilina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral III.3.3.1 obteve-se (*E*)-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136j**) e *O*-(*tert*-butildimetilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138j**) a partir de 0,19 mmol (28 mg) de *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-hidroxisilina (**135j**) e 0,19 mmol (34 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 24 h com um rendimento de 20% (12 mg) na forma de óleo incolor e com um rendimento de 65% (38 mg) na forma de óleo incolor respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 16 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136j_z**) que se converte em **136j** e **138j**.

(*E*)-*O*-(*tert*-Butildimetilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,74 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); 7,39 (1H, d, $J = 13,0$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 7,27 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); 5,66 (1H, d, $J = 13,0$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 3,93 (2H, sl,



$\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,41 (3H, s, Ar-CH_3); 2,36 (1H, t, $J = 2,0 \text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 0,90 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,08 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3015; 2932; 1610 (C=C); 1298 (SO_2); 1257; 1148 (SO_2).

***O*-(*tert*-Butildimetilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal**

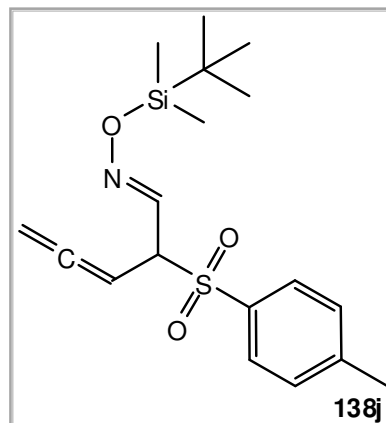
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,71 (2H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, Ar-H); 7,47 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, $\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 7,33 (2H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, Ar-H); 5,44 (1H, q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 4,93 – 4,85 (2H, m, $\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 4,39 (1H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, $\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 2,44 (3H, s, Ar-CH_3); 0,82 (9H, s, $\text{Si}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$); 0,04 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,02 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 211,3 ($\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 146,8 ($\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 145,1 (Ar-C); 133,9 (Ar-C); 129,7 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 81,8 ($\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 78,2 ($\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 65,6 ($\text{N=CHCH(Ts)CH=C=CH}_2$); 25,8 ($\text{Si}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$); 21,6 (Ar-CH_3); 18,0 ($\text{Si}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$); -5,5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 2930; 2858; 1954 (C=C=C); 1597; 1471; 1324 (SO_2); 1150 (SO_2); 1085; 955; 840; 786; 668.

m/z (IE): 308 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SSi}^+$, 13); 210 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NOSi}^+$, 20); 139 (42); 91 (C_7H_7^+ , 25); 80 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{N}^+$, 16); 75 ($\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$, 100); 57 (C_4H_9^+ , 13).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.



***(Z)*-O-(*tert*-Butildimetilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina**

$^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,80 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H); 7,35 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H); 6,56 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$, NCH=CHTs); 5,48 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

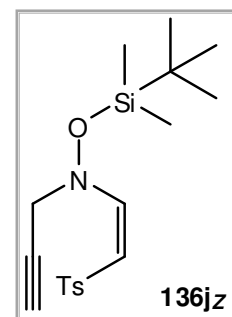


Tabela III.15 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*N*-propargil-hidroxi-*l*amina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

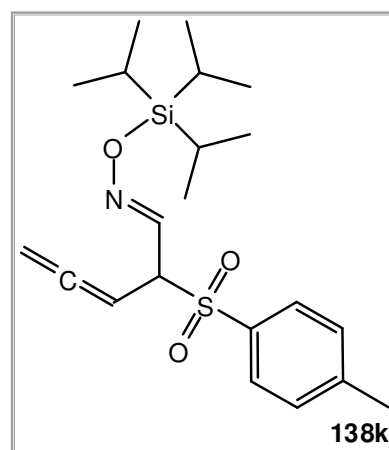
Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	84%	16%	0%	0%
30 min.	39%	60%	1%	0%
1 h	18%	70%	4%	8%
1 h 30 min.	10%	72%	5%	13%
3 h	1%	62%	9%	28%
6 h	0%	42%	13%	45%
12 h	0%	11%	25%	64%
24 h	0%	0%	32%	68%

III.3.3.1.2. Adição de *O*-(tri-isopropilsilil)-*N*-propargil-hidroxi-*l*amina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral III.3.3.1 obteve-se *O*-(tri-isopropilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138k**) a partir de 0,09 mmol (20 mg) de *O*-(tri-isopropilsilil)-*N*-propargil-hidroxi-*l*amina (**135k**) e 0,09 mmol (16 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 24 h com um rendimento de 64% (23 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 16 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(tri-isopropilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxi-*l*amina (**136k_z**) que se converte em **138k**.

O-(tri-Isopropilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 5,45 (1H, q, $J = 7,0$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,91 – 4,82 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,40 (1H, tt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,1$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃); 1,12 – 1,04 (3H, m, Si[CH(CH₃)₂]₃); 0,96 (18H, dd, $J = 7,3$ Hz + $J = 2,2$ Hz, Si[CH(CH₃)₂]₃).



^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 211,2 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 146,5 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 145,1 ($\text{Ar}-\text{C}$); 134,0 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,7 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,2 ($\text{Ar}-\text{C}$); 81,9 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 78,1 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 65,7 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 21,6 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$); 17,6 ($\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$); 11,7 ($\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 2945; 2867; 1954 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$); 1597; 1463; 1325 (SO_2); 1149 (SO_2); 1086; 953; 882; 814; 669.

m/z (**IE**): 233 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, 13); 139 (8); 91 (C_7H_7^+ , 25); 58 (C_4H_{10} , 100).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.

(*Z*)-*O*-(tri-Isopropilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,78 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, $\text{Ar}-\text{H}$); 7,36 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, $\text{Ar}-\text{H}$); 6,68 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,47 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$). (**Nota**: pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

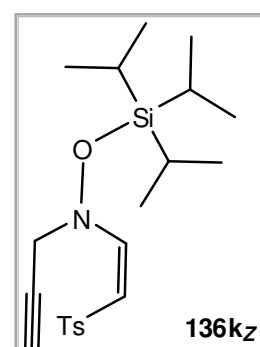


Tabela III.16 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-(tri-isopropilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	99%	1%	0%	0%
1 h	70%	30%	0%	0%
3 h	45%	37%	0%	18%
6 h	26%	32%	0%	42%
24 h	0%	0%	0%	98%

III.3.3.1.3. Adição de *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.3.1** obteve-se *O*-(*tert*-butildifenilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal (**138I**) a partir de 0,06 mmol (20 mg) de *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina (**135I**) e 0,06 mmol (11 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 4 dias com um

rendimento de 75% (24 mg) na forma de óleo amarelo pálido. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(*tert*-butildifenilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina (**136I_Z**) que se converte em **138I**.

O-(*tert*-Butildifenilsilil)óxima de (*E*)-2-tosilpenta-3,4-dienal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,73 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 7,68 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,55 (4H, d, *J* = 6,7 Hz, Ar-H); 7,39 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, Ar-H); 7,31 (4H, t, *J* = 7,4 Hz, Ar-H); 7,25 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar-H); 5,41 (1H, q, *J* = 7,3 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,90 – 4,80 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 4,42 (1H, tt, *J* = 7,6 Hz + *J* = 2,2 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 1,00 (9H, s, (SiC(CH₃)₃)).

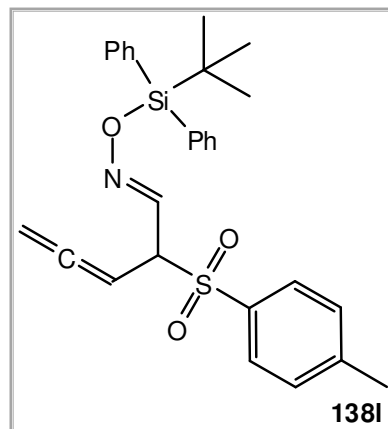
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 211,2

(N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 148,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 145,1 (Ar-C); 135,4 (Ar-C); 133,9 (Ar-C); 133,0 (Ar-C); 129,8 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 127,6 (Ar-C); 81,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 78,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 65,5 (N=CHCH(Ts)CH=C=CH₂); 26,9 (SiC(CH₃)₃); 21,7 (Ar-CH₃); 19,3 (SiC(CH₃)₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3064; 2931; 2858; 1952 (C=C=C); 1595; 1428; 1322 (SO₂); 1148 (SO₂); 1115; 938; 820; 743; 700.

m/z (IE): 432 (C₂₄H₂₂NO₃SSi⁺); 273 (25); 199 (C₁₂H₁₁OSi, 100); 139 (37); 91 (C₇H₇⁺, 43); 77 (C₆H₅⁺, 39); 58 (24).

EMAR: a baixa intensidade do ião molecular não permitiu efectuar espectrometria de massa de alta resolução.



(*Z*)-*O*-(*tert*-Butildifenilsilil)-*N*-propargil-*N*-(2-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,60 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,15 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 6,76 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs); 5,39 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

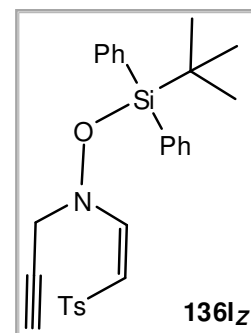


Tabela III.17 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-(*tert*-butildifenilsilil)-*N*-propargil-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
1 h	89%	11%	0%	0%
3 h	84%	16%	0%	0%
6 h	72%	14%	0%	14%
1 dia	37%	6%	3%	54%
2 dias	21%	5%	5%	69%
4 dias	0%	0%	6%	92%

III.3.4. Adições de Michael estudadas por ^1H -RMN de *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilaminas a etinil *p*-tolilsulfona

III.3.4.1. Método geral

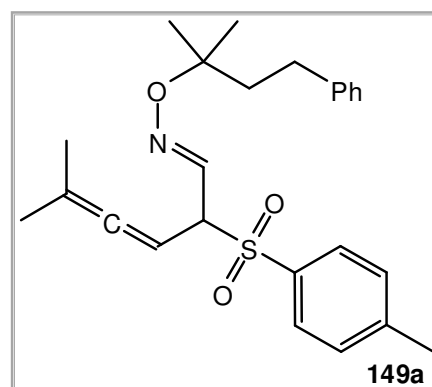
Num tubo ^1H -RMN colocou-se a *O*-alquil-*N*-[(1,1-di-alquil)propargil]-hidroxilamina requerida em CD_2Cl_2 ($\approx 0,4$ M). Adicionou-se 1 eq. de etinil *p*-tolilsulfona e deixou-se reagir à temperatura ambiente. A reacção foi seguida por ^1H -RMN. Após o consumo completo dos materiais de partida, o solvente foi evaporado e os produtos purificados por coluna sílica flash [$\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Hex}$ (1:4)].

III.3.4.1.1. Adição de *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosilhexa-3',4'-dienal (**149a**) a partir de 0,23 mmol (54 mg) de *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144a**) e 0,23 mmol (41 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 72 h com um rendimento de 80% (75 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 24 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145a_Z**) que se converte em **149a**.

O-(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosilhexa-3',4'-dienal

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,34 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 7,29 – 7,24 (4H, m, Ar-H); 7,19 – 7,13 (3H, m, Ar-H); 5,29 – 5,25 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 4,36 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 2,55 – 2,51 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 2,34 (3H, s, Ar-CH₃); 1,83 – 1,79 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,65 (3H, d, $J = 2,7$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 1,60 (3H, d, $J = 2,7$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 1,18



(6H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 205,9 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 144,8 ($\text{Ar}-\text{C}$); 142,6 ($\text{Ar}-\text{C}$); 141,3 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 134,4 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,5 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,3 ($\text{Ar}-\text{C}$); 128,3 ($\text{Ar}-\text{C}$); 125,6 ($\text{Ar}-\text{C}$); 99,3 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 81,1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 80,3 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 66,8 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 42,0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 30,2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 25,5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 25,4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 21,5 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$); 19,9 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 19,6 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3026; 2979; 2938; 2860; 1968 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$); 1597; 1455; 1317 (SO_2); 1147 (SO_2); 1085; 955; 816; 735; 700.

m/z (IE): 410 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}^+$, 1); 264 (10); 124 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}^+$, 55); 91 (C_7H_7^+ , 100).

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+ + 1$): 426,210291; obtido: 426,211558.

(Z)-O-(1,1-Dimetil-3-fenilpropil)-N-(1',1'-dimetilpropargil)-N-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,73 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, $\text{Ar}-\text{H}$); 6,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,89 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

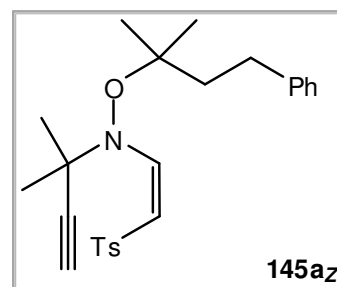


Tabela III.18 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de O-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-N-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	88%	12%	0%	0%
1 h	76%	20%	0%	4%
3 h	58%	29%	0%	13%
6 h	38%	26%	0%	36%
12 h	18%	19%	0%	63%
1 dia	6%	8%	0%	86%
2 dias	2%	0%	0%	98%

3 dias	0%	0%	0%	100%
--------	----	----	----	------

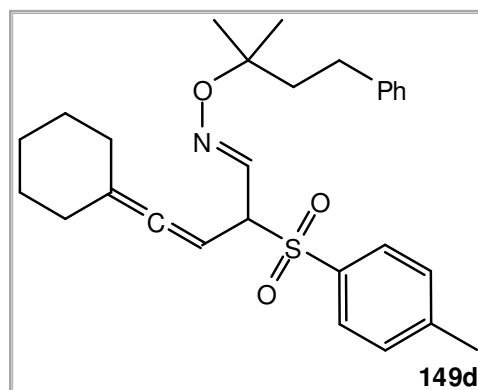
III.3.4.1.2. Adição de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)óxima de (*E*)-4'-ciclo-hexilideno-2'-tosilbut-3'-enal (**149d**) a partir de 0,09 mmol (25 mg) de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina (**144d**) e 0,09 mmol (16 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 54 h com um rendimento de 60% (25 mg) na forma de sólido branco. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina (**145d_z**) que se converte em **149d**.

O-(1,1-Dimetil)-3-fenilpropil)óxima de (*E*)-4'-ciclo-hexilideno-2'-tosilbut-3'-enal

p.f.: 47 °C – 48 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,72 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 7,29 – 7,24 (4H, m, Ar-H); 7,18 – 7,12 (3H, m, Ar-H); 5,27 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 4,36 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 2,55 – 2,50 (2H, m,



OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 2,34 (3H, s, Ar-CH₃); 2,05 (2H, sl, CH₂); 1,97 (2H, sl, CH₂); 1,81 – 1,78 (2H, m, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 1,59 – 1,47 (6H, m, CH₂); 1,18 (6H, s, OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 202,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 144,8 (Ar-C); 142,7 (Ar-C); 141,4 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 134,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 125,6 (Ar-C); 106,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 81,0 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 80,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 66,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 42,0 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 30,7 (CH₂); 30,5 (CH₂); 30,2 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 27,0 (CH₂); 25,8 (CH₂); 25,4 (OC(CH₃)₂CH₂CH₂Ph); 21,5 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3023; 2929; 2855; 1968 (C=C=C); 1597; 1455; 1317 (SO₂); 1147 (SO₂); 1086; 956; 815; 736; 700; 667.

m/z (IE): 450 (C₂₇H₃₂NO₃S⁺, 1); 310 (C₂₁H₂₈NO⁺, 5); 164 (C₁₀H₁₄NO⁺, 50); 91 (C₇H₇⁺, 100).

EMAR: calculado para $C_{28}H_{36}NO_3S$ ($M^+ + 1$): 466,241591; obtido: 466,241963.

(*Z*)-*N*-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,73 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

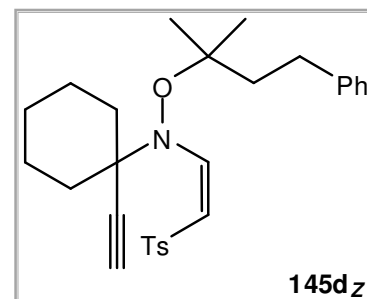


Tabela III.19 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1,1-dimetil-3-fenilpropil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	91%	9%	0%	0%
1 h	86%	14%	0%	0%
3 h	69%	26%	0%	5%
6 h	58%	32%	0%	10%
12 h	37%	38%	0%	25%
1 dia	15%	29%	1%	55%
2 dias	2%	7%	12%	79%
3 dias	0%	0%	17%	83%

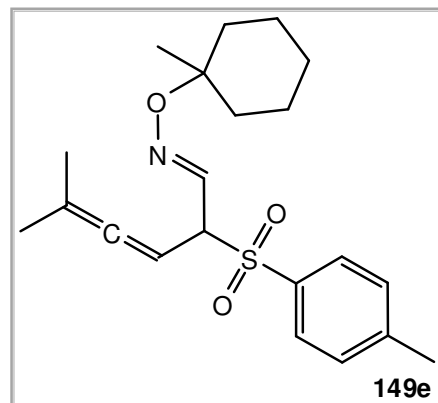
III.3.4.1.3. Adição de *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosil-hexa-3',4'-dienal (**149e**) a partir de 0,07 mmol (14 mg) de *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144e**) e 0,07 mmol (13 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao

fim de 72 h com um rendimento de 78% (21 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 24 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina (**145e_z**) que se converte em **149e**.

***O*-(1-Metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosil-hexa-3',4'-dienal**

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,32 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,30 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 5,28 – 5,24 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 4,33 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 1,65 (3H, d, *J* = 2,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 1,61 (3H, d, *J* = 2,8 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 1,45 – 1,23 (10H, m, CH₂); 1,04 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)).



¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 206,0 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 144,6 (Ar-C); 141,0 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 134,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 99,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 80,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 80,2 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 66,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 35,9 (CH₂); 35,7 (CH₂); 25,5 (CH₂); 22,0 (CH₂); 21,6 (Ar-CH₃); 19,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 19,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2933; 2860; 1969 (C=C=C); 1596; 1446; 1323 (SO₂); 1147 (SO₂); 1086; 964; 815; 732; 668.

EMAR: calculado para C₂₁H₃₀NO₃S (M⁺): 376,194641; obtido: 376,194144.

(*Z*)-*O*-(1-Metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,77 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,36 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,49 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, NCH=CHTs); 5,84 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

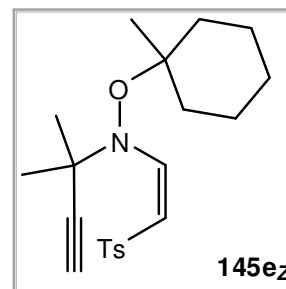


Tabela III.20 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(1',1'-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

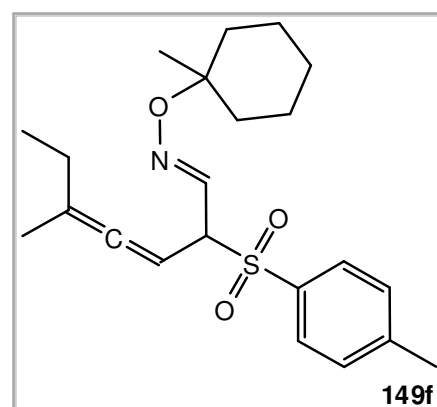
Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	91%	9%	0%	0%
1 h	86%	13%	0%	0,5%
3 h	68%	19%	0%	13%
6 h	53%	17%	0%	30%
12 h	37%	13%	0%	50%
1 dia	24%	4%	1%	71%
2 dias	15%	0%	2%	83%
3 dias	0%	0%	4%	96%

III.3.4.1.4. Adição de *N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosil-hepta-3',4'-dienal (**149f**) a partir de 0,07 mmol (15 mg) de *N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144f**) e 0,07 mmol (13 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 96 h com um rendimento de 68% (19 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 12 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145f₂**) que se converte em **149f**.

O-(1-Metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-5'-metil-2'-tosil-hepta-3',4'-dienal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,31 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,27 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 5,39 – 5,33 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 4,34 (1H, t, *J* =



7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 1,94 – 1,89 (2H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 1,65 (3H, s, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 1,59 (2H, sl, CH₂); 1,45 – 1,21 (8H, m, CH₂); 1,02 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 0,92 (3H, t, *J* = 7,4 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 205,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 144,7 (Ar-C); 141,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 134,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 105,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 82,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 80,1 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 66,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 35,8 (CH₂); 26,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 25,5 (CH₂); 22,1 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 21,6 (Ar-CH₃); 18,4 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 11,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2966; 2933; 2860; 1964 (C=C=C); 1596; 1447; 1324 (SO₂); 1147 (SO₂); 1086; 965; 816; 724; 669.

EMAR: calculado para C₂₂H₃₁NO₃S (M⁺): 389,202455; obtido: 389,202696.

(Z)-N-(1'-Etil-1'-metilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-N-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,77 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,51 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs); 5,84 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

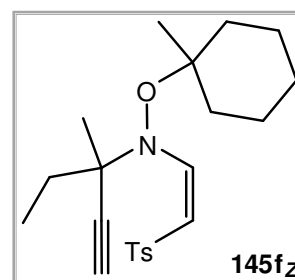


Tabela III.21 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *N*-(1'-etil-1'-metilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	96%	4%	0%	0%
1 h	92%	7%	0%	1%
3 h	81%	6%	0%	13%
6 h	72%	1%	0%	27%
12 h	56%	1%	0%	43%

1 dia	39%	0%	0%	61%
2 dias	24%	0%	0%	76%
3 dias	15%	0%	0%	85%
4 dias	0%	0%	0%	98%

III.3.4.1.5. Adição de *N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se (*E*)-*N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina (**145g**) e *O*-(1-metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-4'-ciclopentilideno-2'-tosilbut-3'-enal (**149g**) a partir de 0,10 mmol (21 mg) de *N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144g**) e 0,10 mmol (18 mg) de etil *p*-tolilsulfona ao fim de 96 h com um rendimento de 55% (21 mg) na forma de sólido branco e com um rendimento de 21% (8 mg) na forma de óleo incolor respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina (**145gz**) que se converte em **145g** e **149g**.

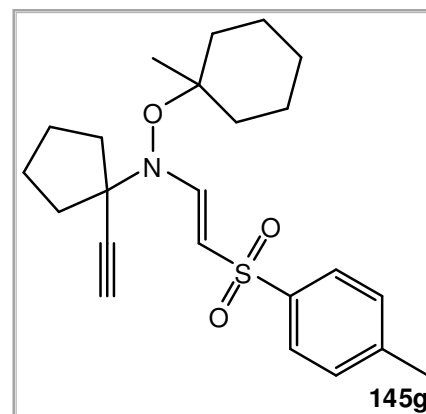
(*E*)-*N*-(1'-Ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina

p.f.: 46 °C – 48 °C (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,66 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NCH=CHTs); 7,27 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 5,90 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 2,42 (1H, s, NC(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)C≡CH); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,03 – 2,01 (4H, m, CH₂); 1,85 – 1,77 (4H, m, CH₂); 1,66 – 1,48 (8H, m, CH₂); 1,33 – 1,24 (2H, m, CH₂); 1,12 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 151,6 (NCH=CHTs); 143,4 (Ar-C); 140,6 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 127,3 (Ar-C); 109,4 (NCH=CHTs); 85,5 (NC(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)C≡CH); 85,3 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 73,5 (NC(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)C≡CH); 70,2 (NC(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)C≡CH); 39,0 (CH₂); 37,6 (CH₂); 25,7 (CH₂); 24,2 (CH₂); 22,9 (CH₂); 22,5 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 21,9 (Ad-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3258 (C≡C-H); 2938; 2863; 2250 (C≡C); 1614 (C=C); 1447; 1299 (SO₂);



1140 (SO₂); 1084; 812; 656.

m/z (IE): 402 (M⁺ +1, 1); 305 (C₁₆H₁₉NO₃S, 20); 213 (C₉H₁₁NO₃S, 35); 150 (100); 97 (C₇H₁₃⁺, 45); 91 (C₇H₇⁺, 94); 55 (91).

EMAR: calculado para C₂₃H₃₂NO₃S (M⁺): 402,210291; obtido: 402,210043.

O-(1-Metilciclo-hexil) óxima de (E)-4'-ciclopentilideno-2'-tosilbut-3'-enal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,31 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,27 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 5,37 – 5,33 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 4,35 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃); 2,35 – 2,22 (4H, m, CH₂); 1,70 – 1,56 (6H, m, CH₂); 1,46 – 1,21 (8H, m, CH₂); 1,05 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 201,5

(N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 144,6 (Ar-C); 141,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 134,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 107,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 82,5 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 80,2 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 66,8 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₂CH₂-)); 35,9 (CH₂); 35,8 (CH₂); 31,1 (CH₂); 31,0 (CH₂); 27,0 (CH₂); 25,5 (CH₂); 22,1 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2933; 2860; 1966 (C=C=C); 1596; 1447; 1323 (SO₂); 1147 (SO₂); 1085; 965; 815; 666.

m/z (IE): 401 (M⁺ +1, 1); 305 (C₁₆H₁₉NO₃S, 5); 246 (C₁₆H₂₄NO⁺, 12); 150 (100); 97 (C₇H₁₃⁺, 33); 91 (C₇H₇⁺, 30); 55 (55).

EMAR: calculado para C₂₃H₃₁NO₃S (M⁺): 401,202466; obtido: 401,202414.

(Z)-N-(1'-Ciclopentilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,58 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs); 5,78 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

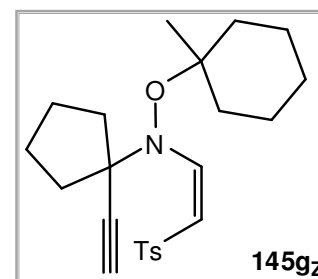
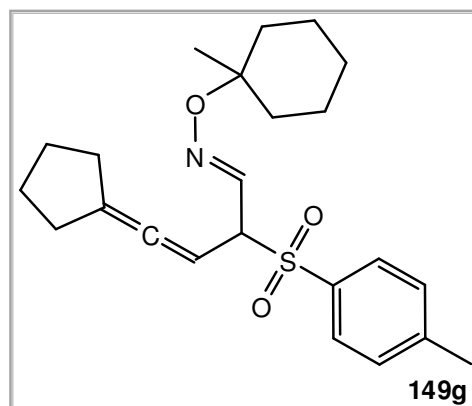


Tabela III.22 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *N*-(1'-ciclopentilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

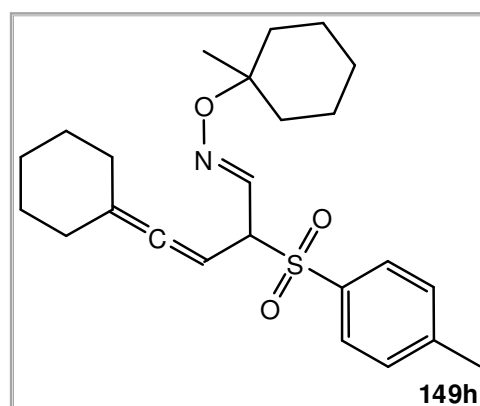
Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	87%	13%	0%	0%
1 h	83%	17%	0%	0%
3 h	67%	32%	0%	0,5%
9 h	42%	39%	10%	9%
18 h	29%	23%	29%	19%
1 dia	24%	12%	41%	23%
2 dias	4%	1%	69%	26%
4 dias	0%	0%	72%	28%

III.3.4.1.6. Adição de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-(1-metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-4'-ciclo-hexilideno-2'-tosilbut-3'-enal (**149h**) a partir de 0,06 mmol (15 mg) de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina (**144h**) e 0,06 mmol (11 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 96 h com um rendimento de 61% (16 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145h_z**) que se converte em **149h**.

O-(1-Metilciclo-hexil)óxima de (*E*)-4'-ciclo-hexilideno-2'-tosilbut-3'-enal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,72 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,31 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,30 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-));



5,28 – 5,26 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 4,34 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 2,06 (2H, sl, CH₂); 1,99 (2H, sl, CH₂); 1,57 – 1,26 (16H, m, CH₂); 1,05 (3H, s, OC(CH₃)(-CH₂(CH₂)₃CH₂-)).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 202,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 144,6 (Ar-C); 141,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 134,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 106,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 80,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 80,0 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 66,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 35,8 (CH₂); 30,7 (CH₂); 30,6 (CH₂); 27,0 (CH₂); 25,8 (CH₂); 25,6 (CH₂); 22,0 (OC(CH₃)(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2930; 2856; 1966 (C=C=C); 1596; 1446; 1323 (SO₂); 1147 (SO₂); 1086; 964; 815; 734.

m/z (IE): 302 (5); 260 (C₁₇H₂₆NO⁺, 12); 164 (C₁₀H₁₄NO⁺, 100); 98 (C₇H₁₄, 30); 91 (C₇H₇⁺, 57); 55 (90).

EMAR: calculado para C₂₄H₃₄NO₃S (M⁺ +1): 416,225941; obtido: 416,225675.

(Z)-N-(1'-Ciclo-hexilpropargil)-O-(1-metilciclo-hexil)-N-(2''-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,76 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,36 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, NCH=CHTs); 5,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

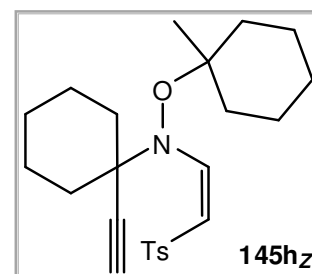


Tabela III.23 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *N*-(1'-ciclo-hexilpropargil)-*O*-(1-metilciclo-hexil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	91%	9%	0%	0%
1 h	82%	18%	0%	0%
3 h	67%	29%	0%	4%
6 h	53%	36%	0%	11%
12 h	42%	31%	0%	27%

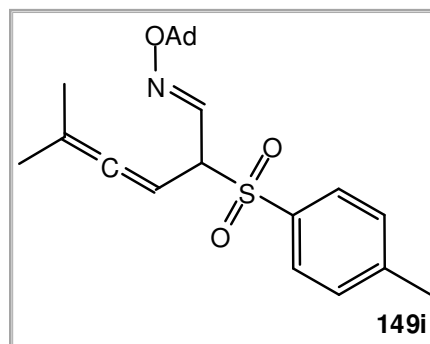
1 dia	25%	20%	2%	53%
2 dias	15%	4%	10%	71%
3 dias	9%	0%	13%	78%
4 dias	0%	0%	16%	84%

III.3.4.1.7. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) a partir de 0,09 mmol (20 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) e 0,09 mmol (15,5 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 48 h com um rendimento de 90% (32 mg) na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 24 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i_Z**) que se converte em **149i**.

O-Adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,70 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,32 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,27 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 5,27 – 5,22 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 4,32 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 2,10 (3H, sl, Ad-H); 1,72 – 1,55 (12H + 6H, m, Ad-H + N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂).



¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 206,0 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 144,6 (Ar-C); 141,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 134,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 99,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 80,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 78,6 (O-C_{Ad}); 66,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 41,3 (Ad-C); 36,3 (Ad-C); 30,6 (Ad-C); 21,6 (Ar-CH₃); 19,8 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂); 19,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2909; 2854; 1969 (C=C=C); 1596; 1453; 1319 (SO₂); 1303; 1147 (SO₂); 1073; 957; 731.

m/z (IE): 413 (M⁺, 0,5); 398 (C₂₃H₂₈NO₃S⁺, 1); 152 (C₁₀H₁₅O⁺, 10); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 91 (C₇H₇⁺, 30).

EMAR: calculado para C₂₄H₃₁NO₃S (M⁺): 413,20246; obtido 413,202737.

(Z)-O-Adamantil-N-(1,1-dimetilpropargil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,78 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,44 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs); 5,81 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

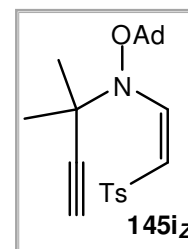


Tabela III.24 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	94%	6%	0%	0%
30 min.	82%	18%	0%	0%
1 h	73%	26%	0%	1%
3 h	46%	37%	0%	17%
3 h 30 min.	43%	37%	0%	20%
5 h	38%	35%	0%	28%
6 h	33%	32%	0%	35%
48 h	0%	0%	1%	99%

Caso a reacção seja parada antes da totalidade da enamina *Z* seja convertida em aleno, é possível obter a enamina *E*, por isomerização de *Z*, durante a purificação por cromatografia de coluna flash em sílica. Para tal, foi feita a mesma reacção seguindo o método geral III.3.4.1, onde se obteve (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i**) e *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-2,4-dienal (**150**) a partir de 0,21 mmol (50 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) e 0,21 mmol (38 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 16 h com um rendimento de 40% (35 mg) na forma de óleo incolor e com um rendimento de 25% (22 mg) na forma de um sólido branco respectivamente.

(*E*)-*O*-Adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,81 (1H, d, *J* = 12,7 Hz, NCH=CHTs); 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,27 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 5,97 (1H, d, *J* = 12,7 Hz, NCH=CHTs); 2,46 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,09 (3H, sl, Ad-H); 1,77 (6H, sl, Ad-H); 1,59 – 1,50 (6H + 6H, m, NC(CH₃)₂C≡CH + Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,6 (NCH=CHTs); 143,1 (Ar-C); 140,1 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 126,9 (Ar-C); 110,8 (NCH=CHTs); 85,6 (NC(CH₃)₂C≡CH); 81,5 (O-C_{Ad}); 73,1 (NC(CH₃)₂C≡CH); 59,6 (NC(CH₃)₂C≡CH); 41,8 (Ad-C); 36,0 (Ad-C); 30,9 (Ad-C); 28,6 (NC(CH₃)₂C≡CH); 27,2 (NC(CH₃)₂C≡CH); 21,5 (Ar-CH₃).

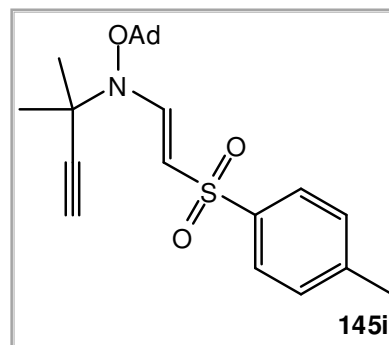
IV (NaCl; cm⁻¹): 3258 (C≡C-H); 3085; 2911; 2853; 2254 (C≡C); 1613 (C=C); 1454; 1300 (SO₂); 1140 (SO₂); 1084; 1057; 909; 852; 812; 733; 658.

m/z (IE): 413 (M⁺, 0,5); 398 (C₂₃H₂₈NO₃S⁺, 1); 152 (C₁₀H₁₅O⁺, 10); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 95 (40).

EMAR: calculado para C₂₄H₃₁NO₃S (M⁺ +1): 414,210291; obtido: 414,210500.

Análise elementar calculada para C₂₄H₃₁NO₃S: C, 69.70; H, 7.56; N, 3.39; S, 7.75.

Determinada: C, 69.78; H, 7.46; N, 3.34; S, 7.77.



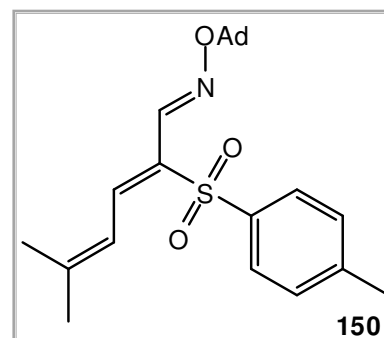
O-Adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-2,4-dienal

p.f.: 169 °C – 170 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,94 (1H, s, N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 7,78 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 7,76 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,27 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 6,53 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 2,39 (3H, s, Ar-CH₃); 2,14 (3H, sl, Ad-H); 2,01 (3H, s, N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 1,95 (3H, s, N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 1,73 (6H, sl, Ad-H); 1,67 – 1,58 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 152,6 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 143,8 (Ar-C); 142,9 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 140,2 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 138,1 (Ar-C); 136,7 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 129,5 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 120,3 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 81,7 (O-C_{Ad}); 41,4 (Ad-C); 36,3 (Ad-C); 30,6 (Ad-C); 27,5 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂); 21,6 (Ar-CH₃); 19,3 (N=CHC(Ts)=CHCH=C(CH₃)₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2909; 2854; 2254; 1625 (C=C); 1454; 1301 (SO₂); 1147 (SO₂); 1074; 963; 813; 670.



m/z (IE): 413 (M^+ , 0,5); 398 ($C_{23}H_{28}NO_3S^+$, 1); 248 ($C_{14}H_{16}O_2S$, 25); 152 ($C_{10}H_{15}O^+$, 10); 135 ($C_{10}H_{15}^+$, 100); 95 ($C_7H_7^+$, 95); 83 (40).

Análise elementar calculada para $C_{24}H_{31}NO_3S$: C, 69.70; H, 7.56; N, 3.39; O, 11.61; S, 7.75.

Determinada: C, 69.69; H, 7.54; N, 3.40; O, 11.61; S, 7.76.

III.3.4.1.8. Purificação dos compostos obtidos na reacção de adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

A purificação do produto *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) obtido na reacção de adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) a etinil *p*-tolilsulfona foi feita por coluna cromatográfica de sílica. Dependente do tempo em que o produto esteja em contacto com a sílica obtém-se vários compostos.

Se se tentar isolar **149i** usando a técnica de coluna flash (muito pouco tempo de contacto) obtém-se o produto puro. Caso se utilize a técnica de coluna por gravidade (muito tempo de contacto) obtém-se o seu produto de isomerização, o composto **150**.

Deixando uma solução de **149i** em CH_2Cl_2 sob sílica por 6 h em agitação, obtém-se o produto de isomerização *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-2,4-dienal (**150**).

III.3.4.1.9. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona a 4 °C

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) a partir de 0,09 mmol (20 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) e 0,09 mmol (15,5 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 25 dias a 4 °C com um rendimento de 92% na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nos primeiros 10 dias) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i_Z**) que se converte em **149i**.

Tabela III.25 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona a 4 °C (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 h	100%	0%	0%	0%
5 h	68%	29%	0%	3%
18 h	48%	42%	0%	10%
28 h	36%	43%	0%	21%
2 dias	26%	37%	0%	36%
4 dias	18%	24%	0%	58%
8 dias	8%	11%	0%	81%
25 dias	0%	0%	0%	100%

III.3.4.1.10. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona a -20 °C

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) a partir de 0,09 mmol (20 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina (**144i**) e 0,09 mmol (15,5 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 90 dias a -20 °C com um rendimento de 91% na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nos primeiros 70 dias) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i_Z**) que se converte em **149i**.

Tabela III.26 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona a -20 °C (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 h	100%	0%	0%	0%
12 h	82%	18%	0%	0%
2 dias	56%	40%	0%	4%

5 dias	33%	58%	0%	9%
10 dias	24%	59%	0%	17%
15 dias	20%	54%	0%	26%
60 dias	3%	13%	0%	84%
90 dias	0%	0%	0%	100%

III.3.4.2. Método geral para aquecimento de *O*-alquil-*N*-(1,1-di-alquil)propargil-hidroxilamina

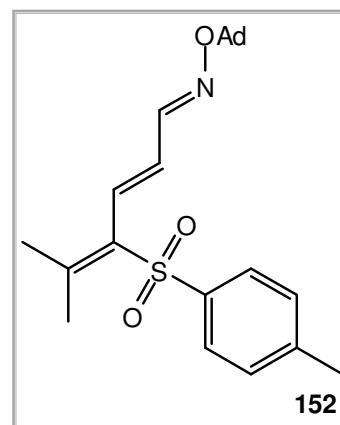
Num balão colocou-se a (*E*)-*O*-alquil-*N*-(1,1-di-alquil)propargil-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina terciária requerida em *o*-diclorobenzeno ($\approx 0,05$ M). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida a reacção foi parada. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash [Et₂O/*n*-Hex [1:4]]. (**Nota:** o solvente da reacção foi removido durante a coluna cromatográfica usando *n*-Hex como eluente).

III.3.4.2.1. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

Pelo método geral **III.3.4.2** obteve-se *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-4-tosil-hexa-2,4-dienal (**152**) a partir de 0,15 mmol (30 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i**) ao fim de 15 min. com um rendimento de 70% (21 mg) na forma de um óleo amarelado.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,76 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 7,70 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,28 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 6,45 (1H, d, *J* = 16,1 Hz, N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 6,29 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz + *J* = 9,7 Hz, N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 2,25 (3H, s, N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 2,18 (3H, sl, Ad-H); 1,97 (3H, s, N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 1,85 (6H, sl, Ad-H); 1,65 (6H, m, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 149,9 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 148,9 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 143,8 (Ar-C); 139,0 (Ar-C); 135,2



(N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 130,1 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 129,6
 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 127,3 (Ar-C); 125,5 (Ar-C); 78,4 (O-C_{Ad}); 41,5 (Ad-C); 36,3
 (Ad-C); 30,6 (Ad-C); 25,7 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 22,3
 (N=CHCH=CHC(Ts)=C(CH₃)₂); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3058; 2909; 2853; 1597 (C=C); 1454; 1301 (SO₂); 1146 (SO₂); 1073; 961;
 812; 730; 677.

m/z (IE): 413 (M⁺, 0,5); 398 (C₂₃H₂₈NO₃S⁺, 10); 258 (C₁₇H₂₄NO⁺, 20); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 79
 (16).

EMAR: calculado para C₂₄H₃₁NO₃S (M⁺): 413,202466; obtido: 413,203059.

III.3.4.2.2. Aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina a 70 °C

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantil
 óxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) a partir
 de 0,05 mmol (20 mg) de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-
 dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145i**) ao
 fim de 200 h, a 70 °C, com um rendimento de 50% (10
 mg) na forma de um óleo incolor.

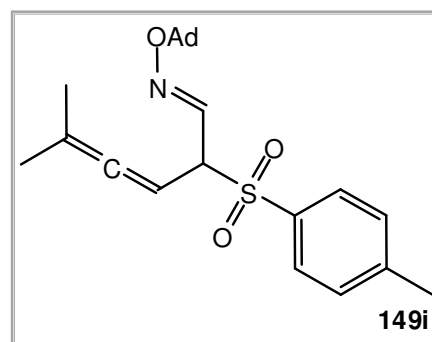


Tabela III.27 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção de aquecimento de (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina a 70 °C (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Produto	Produtos laterais
0 h	100%	0%	0%
2 h	95%	5%	0%
22 h	53%	37%	10%
40 h	39%	45%	16%
65 h	29%	50%	21%
90 h	23%	51%	26%
200 h	15%	54%	31%

III.3.4.2.3. Aquecimento de *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal a 180 °C

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (1*E*,2*E*)-5-metil-4-tosil-hexa-2,4-dienal (**152**) a partir de 0,05 mmol (10 mg) de *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal (**149i**) ao fim de 15 min. com um rendimento de 90% (9 mg) na forma de um óleo amarelado.

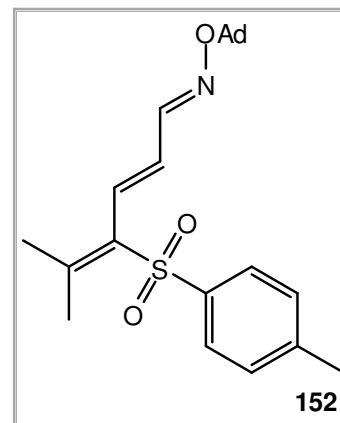


Tabela III.28 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção de aquecimento de *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hexa-3,4-dienal a 180 °C (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

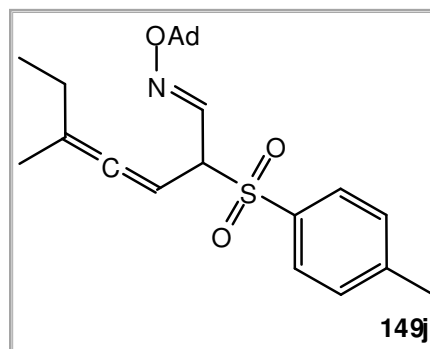
Tempo	Material de partida	Produto
0 min.	100%	0%
5 min.	28%	70%
10 min.	5%	90%
15 min.	0%	95%

III.3.4.2.4. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se *O*-adamantilóxima de (*E*)-5-metil-2-tosil-hepta-3,4-dienal (**149j**) a partir de 0,09 mmol (22,8 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina (**144j**) e 0,09 mmol (16 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 100 h com um rendimento de 70% na forma de óleo incolor. Durante a reacção (nas primeiras 18 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145j_Z**) que se converte em **149j**.

O-Adamantilóxima de (E)-5-metil-2-tosil-hepta-3,4-dienal

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,24 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 5,38 – 5,33 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 4,32 (1H, dt, $J = 7,6$ Hz + $J = 2,5$ Hz, N=CHCHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 2,10 (3H, sl, Ad-H); 1,90 (2H, dt, $J = 7,4$ Hz + $J = 2,8$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 1,70 – 1,55 (12H + 3H, m, Ad-H + N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 0,91 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃).



$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 205,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 144,6 (Ar-C); 141,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 134,4 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 105,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 82,1 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 78,5 (O-C_{Ad}); 66,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 41,2 (Ad-C); 36,3 (Ad-C); 30,6 (Ad-C); 26,6 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 21,6 (Ar-CH₃); 18,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃); 11,9 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(CH₃)CH₂CH₃).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 2908; 2853; 1962 (C=C=C); 1596; 1455; 1319 (SO_2); 1303; 1147 (SO_2); 1074; 958; 814; 724.

m/z (IE): 398 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}^+$, 3); 272 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}^+$, 6); 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 91 (C_7H_7^+ , 20); 79 (20).

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 427,218116; obtido: 427,218293.

(Z)-O-Adamantil-N-(1-etil-1-metilpropargil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

$^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,77 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,45 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, NCH=CHTs); 5,79 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

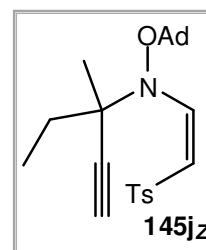


Tabela III.29 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-(1-etil-1-metilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	87%	9%	0%	4%
1 h	80%	12%	0%	8%
2 h	71%	11%	0%	18%
3 h	62%	11%	0%	27%
9 h	40%	8%	0%	52%
18 h	27%	1%	1%	70%
2 dias	12%	0%	2%	86%
4 dias	3%	0%	4%	93%

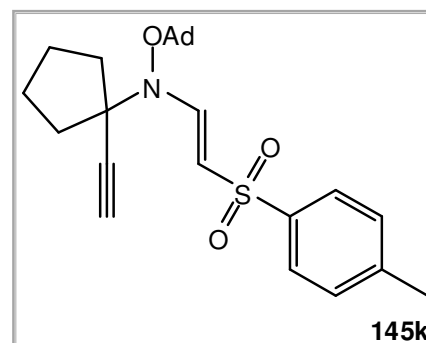
III.3.4.2.5. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145k**) e *O*-adamantilóxima de (*E*)-4-ciclopentilideno-2-tosilbut-3-enal (**149k**) a partir de 0,08 mmol (22 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina (**144k**) e 0,08 mmol (14 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 100 h com um rendimento de 57% (21 mg) na forma de sólido branco e com um rendimento de 27% (10 mg) na forma de óleo incolor respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145k_Z**) que se converte em **145k** e **149k**.

(*E*)-*O*-Adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

p.f.: 75 °C – 76 °C (AcOEt).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,75 (2H, d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, Ar-



H); 7,65 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 7,27 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H); 5,97 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 2,41 (1H, s, $\text{NC}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)\text{C}\equiv\text{CH}$); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,04 (3H, sl, Ad-H); 1,78 (4H, sl, CH₂); 1,71 (6H + 4H, sl, Ad-H + CH₂); 1,60 – 1,51 (6H, s, Ad-H).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 151,9 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 143,4 (Ar-C); 140,5 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 127,3 (Ar-C); 110,2 ($\text{NCH}=\text{CHTs}$); 85,5 ($\text{NC}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)\text{C}\equiv\text{CH}$); 81,9 (O-C_{Ad}); 73,5 ($\text{NC}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)\text{C}\equiv\text{CH}$); 70,2 ($\text{NC}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)\text{C}\equiv\text{CH}$); 42,2 (Ad-C); 38,9 (CH₂); 36,4 (Ad-C); 31,3 (Ad-C); 23,0 (CH₂); 21,9 (Ad-CH₃).

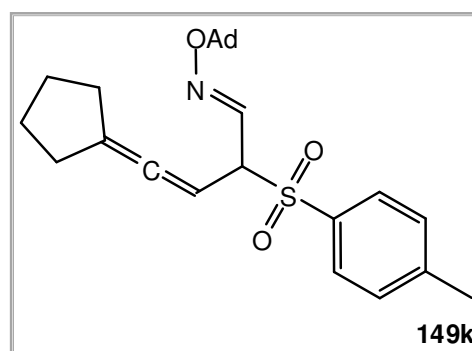
IV (NaCl; cm⁻¹): 3257 (C≡C-H); 2911; 2853; 2210 (C≡C); 1614 (C=C); 1454; 1299 (SO₂); 1140 (SO₂); 1084; 656.

m/z (IE): 439 (M⁺, 0,5); 284 (C₁₉H₂₆NO⁺, 6); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (15); 79 (12).

EMAR: calculado para C₂₆H₃₃NO₃S (M⁺): 439,218116; obtido: 439,217228.

O-Adamantilóxima de (E)-4-ciclopentilideno-2-tosilbut-3-enal

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,27 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, $\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 5,36 – 5,32 (1H, m, $\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 4,34 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, $\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃); 2,32 – 2,45 (4H, m, CH₂); 2,11 (3H, sl, Ad-H); 1,71 – 1,56 (12H + 4H, m, Ad-H + CH₂).



¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 201,5 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 144,6 (Ar-C); 141,2 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 134,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 107,6 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 82,4 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 78,6 (O-C_{Ad}); 66,8 ($\text{N}=\text{CHCH}(\text{Ts})\text{CH}=\text{C}=\text{C}(-\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2-)$); 41,3 (Ad-C); 36,3 (Ad-C); 31,1 (CH₂); 30,9 (CH₂); 30,6 (Ad-C); 27,0 (CH₂); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2909; 2854; 1962 (C=C=C); 1596; 1453; 1319 (SO₂); 1302; 1147 (SO₂); 1071; 954; 814; 732.

m/z (IE): 439 (M⁺, 0,5); 284 (C₁₉H₂₆NO⁺, 3); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (15); 91 (C₇H₇⁺, 21); 79 (30).

EMAR: calculado para C₂₆H₃₃NO₃S (M⁺): 439,218116; obtido: 439,218206.

(Z)-O-Adamantil-N-(1-ciclopentilpropargil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,77 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 6,54 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs); 5,75 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, NCH=CHTs). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

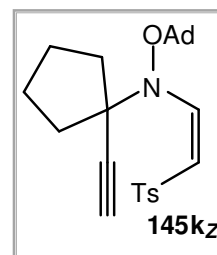


Tabela III.30 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de *O*-adamantil-*N*-(1-ciclopentilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ¹H-RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	99%	1%	0%	0%
30 min.	87%	13%	0%	0%
1 h	78%	22%	0%	0%
3 h	60%	37%	2%	1%
9 h	36%	40%	13%	11%
18 h	24%	22%	32%	22%
1 dia	19%	11%	45%	25%
2 dias	12%	0,2%	58%	29%
4 dias	2%	0%	70%	28%

III.3.4.2.6. Adição de *O*-adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona

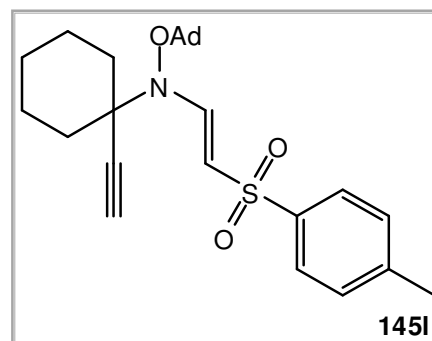
Pelo método geral **III.3.4.1** obteve-se (*E*)-*O*-adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145I**) e *O*-adamantilóxima de (*E*)-4-ciclo-hexilideno-2-tosilbut-3-enal (**149I**) a partir de 0,03 mmol (8 mg) de *O*-adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina (**144I**) e 0,03 mmol (5 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 100 h com um rendimento de 23% (3 mg) na forma de sólido branco e com um rendimento de 61% (8 mg) na forma de óleo incolor respectivamente. Durante a reacção (nas primeiras 48 horas) foi possível identificar o

produto (*Z*)-*O*-adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina (**145I₂**) que se converte em **145I** e **149I**.

(*E*)-*O*-Adamantil-*N*-(1-ciclo-hexilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

p.f.: 74 °C – 76 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CD₂Cl₂; 400 MHz) δ: 7,88 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 7,75 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,27 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 5,96 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 2,55 (1H, s, NC(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)C≡CH); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 2,10 (3H, sl, Ad-H); 1,77 – 1,50 (12H + 10H, m, Ad-H + CH₂).



¹³C-RMN (CD₂Cl₂; 100,62 MHz) δ: 151,5 (NCH=CHTs); 143,5 (Ar-C); 141,4 (Ar-C); 129,8 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 109,4 (NCH=CHTs); 85,4 (NC(-CH₂(CH₂)₃CH₂-)C≡CH); 82,8 (O-C_{Ad}); 73,1 (NC(-CH₂(CH₂)₃CH₂-)C≡CH); 70,1 (NC(-CH₂(CH₂)₃CH₂-)C≡CH); 38,9 (Ad-C); 37,5 (Ad-C); 36,1 (CH₂); 31,4 (CH₂); 27,2 (CH₂); 24,0 (Ad-C); 23,0 (CH₂); 21,6 (Ar-CH₃).

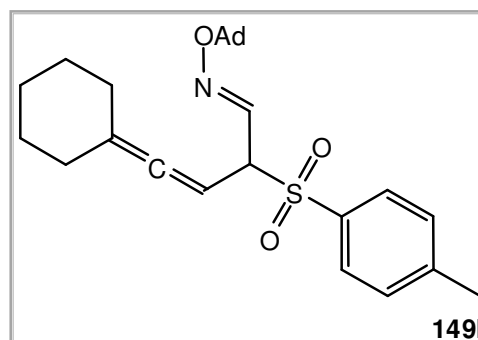
IV (NaCl; cm⁻¹): 3255 (C≡C-H); 2912; 2854; 2250 (C≡C); 1611 (C=C); 1452; 1300 (SO₂); 1140 (SO₂); 1084; 851; 662.

m/z (IE): 453 (M⁺, 0,5); 298 (C₂₀H₂₈NO⁺, 10); 192 (C₁₂H₁₈NO⁺, 2); 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100); 93 (12); 91 (C₇H₇⁺, 13); 79 (16).

EMAR: calculado para C₂₇H₃₅NO₃S (M⁺): 453,233766; obtido: 453,233974.

***O*-Adamantilóxima de (*E*)-4-ciclo-hexilideno-2-tosilbut-3-enal**

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,71 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,33 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,29 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 5,27 – 5,24 (1H, m, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 4,33 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 2,42 (3H, s, Ar-CH₃); 2,11 (3H, sl, Ad-H); 2,04 (2H, sl, CH₂); 1,97 (2H, sl, CH₂); 1,71 – 1,43 (12H + 6H, m, Ad-H + CH₂).



¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 202,7 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 144,6 (Ar-C); 141,2 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 134,5 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 106,3 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 80,0 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 78,5 (O-C_{Ad}); 66,8 (N=CHCH(Ts)CH=C=C(-CH₂[CH₂]₃CH₂-)); 41,3 (Ad-C); 36,3 (Ad-C); 30,7 (CH₂); 30,6 (Ad-C); 27,0 (CH₂); 25,8 (CH₂); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm^{-1}): 2912; 2853; 1966 (C=C=C); 1596; 1448; 1319 (SO_2); 1302; 1147 (SO_2); 1070; 956; 814; 733.

m/z (IE): 453 (M^+ , 0,5); 298 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}^+$, 12); 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$, 100); 93 (14); 91 (C_7H_7^+ , 13); 79 (15).

EMAR: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 453,233766; obtido: 453,234821.

(Z)-O-Adamantil-N-(1-ciclo-hexilpropargil)-N-(2'-tosilvinil)-hidroxilamina

^1H -RMN (CD_2Cl_2 ; 400 MHz) δ : 7,77 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H); 6,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$); 5,81 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CHTs}$). (**Nota:** pela complexidade do espectro durante a reacção, são só apresentados os sinais mais representativos do composto).

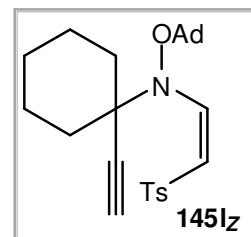


Tabela III.31 – Variação da percentagem dos compostos ao longo do tempo de reacção da adição de O-adamantil-N-(1-ciclo-hexilpropargil)-hidroxilamina a etinil *p*-tolilsulfona (percentagens obtidas por ^1H -RMN).

Tempo	Material de partida	Olefina <i>cis</i>	Olefina <i>trans</i>	Aleno
0 min.	100%	0%	0%	0%
30 min.	88%	12%	0%	0%
1 h	82%	18%	0%	0%
3 h	62%	27%	0%	11%
9 h	41%	34%	8%	17%
18 h	29%	21%	15%	35%
1 dia	24%	13%	19%	44%
2 dias	15%	4%	24%	57%
4 dias	8%	0%	28%	64%

III.3.5. Adições de Michael de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina a aceitadores de Michael

III.3.5.1. Método geral

Num balão colocou-se 1 eq. de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina em MeOH ($\approx 0,5$ M). Adicionou-se 1 eq. de aceitador de Michael apropriado. Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo dos materiais de partida, a reacção foi parada por evaporação do solvente e o produto purificado por coluna flash [Et₂O/*n*-Hex(10%)→Et₂O/*n*-Hex(50%)].

III.3.5.1.1. Adição de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina a etinil *p*-tolilsulfona

Pelo método geral **III.3.5.1** obteve-se (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)anilina (**185a**) a partir de 0,28 mmol (45 mg) de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina (**167**) e 0,28 mmol (50 mg) de etinil *p*-tolilsulfona ao fim de 16 h com um rendimento de 85% (81 mg) na forma de sólido branco.

p.f.: 109 °C – 110 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 8,17 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 7,65 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,40 - 7,34 (3H, m, Ar-H); 7,21 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,11 (2H, d, *J* = 6,8 Hz, Ar-H); 4,51 (1H, d, *J* = 12,6 Hz, NCH=CHTs); 2,60 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 2,37 (3H, s, Ar-CH₃); 1,52 (6H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

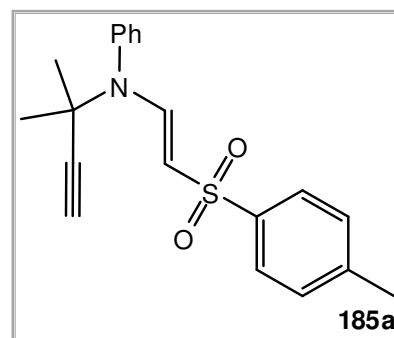
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 147,8 (NCH=CHTs); 142,2 (Ar-C); 141,5 (Ar-C); 139,3 (Ar-C); 129,7 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 128,6 (Ar-C); 126,3 (Ar-C); 98,5 (NCH=CHTs); 85,9 (NC(CH₃)₂C≡CH); 73,5 (NC(CH₃)₂C≡CH); 56,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 30,1 (NC(CH₃)₂C≡CH); 21,4 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3252 (C≡C-H); 3064; 2988; 2939; 2114 (C≡C); 1607 (C=C); 1586; 1493; 1369; 1296 (SO₂); 1158 (SO₂); 1135 (SO₂); 1082; 854; 814; 695; 659.

m/z (IE): 324 (C₁₉H₁₈NO₂S⁺, 5); 260 (45); 184 (C₁₃H₁₄N, 30); 110 (70); 77 (C₆H₅⁺, 100).

Análise elementar calculada para C₂₀H₂₁NO₂S: C, 70.77; H, 6.24; N, 4.13; S, 9.45.

Determinada: C, 70.44; H, 6.40; N, 4.04; S, 9.28.

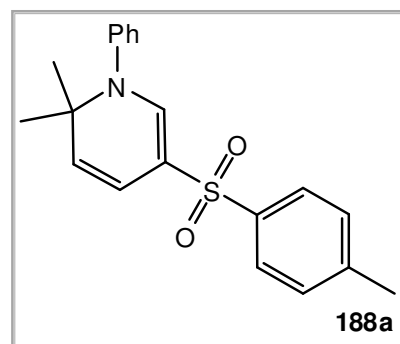


III.3.5.2. Método geral para aquecimento de (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(enamino)anilinas

Num balão colocou-se a (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(enamino)anilinas requeridas em *o*-diclorobenzeno ($\approx 0,1$ M). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida, a reacção foi parada e o produto foi purificado por c.c.p. [*n*-Hex→AcOEt/*n*-Hex (1:4)].

III.3.5.2.1. Aquecimento de (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)anilina

Pelo método geral **III.3.5.2** obteve-se *N*-fenil-2,2-dimetil-5-tosil-1,2-di-hidropiridina (**188a**) a partir de 0,06 mmol (20 mg) de (*E*)-*N*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(2'-tosilvinil)anilina (**185a**) ao fim de 5 min. com um rendimento de 95% (19 mg) na forma de óleo incolor.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H); 7,41 – 7,33 (3H, m, Ar-H); 7,27 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H); 7,24 – 7,22 (2H + 1H, m, Ar-H + NCH=CTs); 6,09 (1H, dd, $J = 9,8$ Hz + $J = 1,4$ Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 4,95 (1H, d, $J = 9,8$ Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 2,40 (3H, s, Ar-CH₃); 1,26 (6H, s, C(CH₃)₂CH=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 144,0 (NCH=CTs); 142,5 (Ar-C); 142,5 (Ar-C); 140,7 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,1 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 126,5 (Ar-C); 122,1 (C(CH₃)₂CH=CH); 117,6 (C(CH₃)₂CH=CH); 107,6 (NCH=CTs); 58,8 (C(CH₃)₂CH=CH); 29,0 (C(CH₃)₂CH=CH); 21,5 (Ar-CH₃).

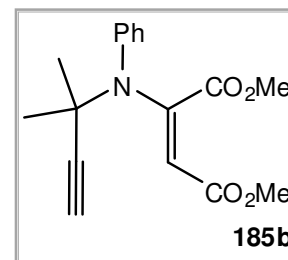
IV (NaCl; cm⁻¹): 3060; 2972; 2924; 1630 (C=C); 1564; 1492; 1366; 1295 (SO₂); 1150 (SO₂); 1132 (SO₂); 1104; 1071; 805; 706; 676.

m/z (IE): 339 (M⁺, 25); 323 (C₁₉H₁₉NO₂S⁺, 100); 168 (25); 154 (38); 91 (C₇H₇⁺, 14); 77 (C₆H₅⁺, 25).

EMAR: calculado para C₂₀H₂₁NO₂S (M⁺): 339,129301; obtido: 339,129909.

III.3.5.2.2. Adição de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina a acetilenodicarboxilato de dimetilo

Pelo método geral **III.3.5.1** obteve-se 2'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino]maleato de dimetilo (**185b**) a partir de 1,26 mmol (200 mg) de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina (**167**) e 1,26 mmol (179 mg) de acetilenodicarboxilato de dimetilo ao fim de 16 h com um rendimento de 61% (230 mg) na forma de sólido branco.



p.f.: 109 °C – 110 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,32 – 7,30 (3H, m, Ar-H); 7,22 – 7,20 (2H, m, Ar-H); 5,66 (1H, s, NC(CO₂CH₃)=CHCO₂CH₃); 3,66 (3H, s, NC(CO₂CH₃)=CHCO₂CH₃); 3,39 (3H, s, NC(CO₂CH₃)=CHCO₂CH₃); 2,59 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,52 (6H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 167,6 (CO₂CH₃); 165,4 (CO₂CH₃); 151,7 (NC(CO₂CH₃)=CHCO₂CH₃); 140,3 (Ar-C); 131,4 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 92,8 (NC(CO₂CH₃)=CHCO₂CH₃); 85,0 (NC(CH₃)₂C≡CH); 73,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 53,8 (NC(CH₃)₂C≡CH); 52,1 (CO₂CH₃); 51,0 (CO₂CH₃); 29,4 (NC(CH₃)₂C≡CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3264 (C≡C-H); 2992; 2949; 2102 (C≡C); 1746 (C=O); 1704 (C=O); 1600 (C=C); 1575; 1435; 1369; 1240; 1212; 1143; 1046; 816; 702.

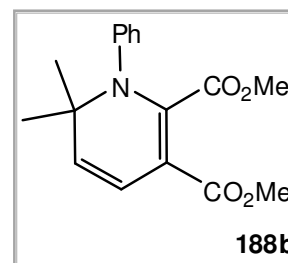
m/z (IE): 286 (C₁₆H₁₆NO₄⁺, 100); 242 (C₁₅H₁₆NO₂⁺, 50); 144 (C₆H₇O₄⁺, 20); 77 (C₆H₅⁺, 15).

Análise elementar calculada para C₁₇H₁₉NO₄: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65.

Determinada: C, 67.83; H, 6.64; N, 4.62.

III.3.5.2.3. Aquecimento de 2'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino]maleato de dimetilo

Pelo método geral **III.3.5.2** obteve-se *N*-fenil-6,6-dimetil-1,6-di-hidropiridina-2,3-dicarboxilato de dimetilo (**188b**) a partir de 0,08 mmol (25 mg) de 2'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino]maleato de dimetilo (**185b**) ao fim de 75 min. com um rendimento de 90% (23 mg) na forma de óleo amarelo.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,30 – 7,28 (3H, m, Ar-H); 7,22 – 7,20 (2H, m, Ar-H); 6,40 (1H, d, *J* = 9,6 Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 4,97 (1H, d, *J* = 9,6 Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 3,65 (3H, s, CO₂CH₃); 3,36 (3H, s, CO₂CH₃); 1,20 (6H, s, C(CH₃)₂CH=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 166,0 (CO₂CH₃); 164,9 (CO₂CH₃); 147,6 (NC(CO₂CH₃)=C(CO₂CH₃)); 138,9 (Ar-C); 131,3 (Ar-C); 128,6 (Ar-C); 128,4 (Ar-C); 121,4

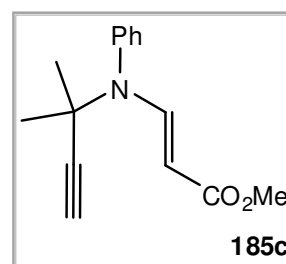
(C(CH₃)₂CH=CH); 120,3 (C(CH₃)₂CH=CH); 98,2 (NC(CO₂CH₃)=C(CO₂CH₃)); 58,8 (C(CH₃)₂CH=CH); 52,1 (CO₂CH₃); 51,2 (CO₂CH₃); 28,6 (C(CH₃)₂CH=CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3061; 2949; 1744 (C=O); 1697 (C=O); 1631 (C=C); 1543; 1492; 1434; 1305; 1262; 1219; 1122; 1060; 759; 702.

m/z (IE): 301 (M⁺, 2); 286 (C₁₆H₁₆NO₄⁺, 100); 77 (C₆H₅⁺, 5).

III.3.5.2.4. Adição de *N*-[(1,1-dimetil)propargil]anilina a propiolato de metilo

Pelo método geral **III.3.5.1** obteve-se (*E*)-3'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino] acrilato de metilo (**185c**) a partir de 0,92 mmol (150 mg) de *N*-(1,1-dimetilpropargil)anilina (**167**) e 0,92 mmol (77 mg) de propiolato de metilo ao fim de 16 h com um rendimento de 81% (185 mg) na forma de sólido branco.



p.f.: 85 °C – 86 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 8,26 (1H, d, *J* = 13,0 Hz, NCH=CHCO₂CH₃); 7,43 – 7,34 (3H, m, Ar-H); 7,15 (2H, d, *J* = 7,3 Hz, Ar-H); 4,16 (1H, d, *J* = 13,0 Hz, NCH=CHCO₂CH₃); 3,60 (3H, s, NCH=CHCO₂CH₃); 2,54 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,53 (6H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 169,6 (C=O); 149,9 (NCH=CHCO₂CH₃); 140,0 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 128,3 (Ar-C); 90,0 (NCH=CHCO₂CH₃); 86,5 (NC(CH₃)₂C≡CH); 72,8 (NC(CH₃)₂C≡CH); 55,8 (NC(CH₃)₂C≡CH); 50,5 (NCH=CHCO₂CH₃); 30,3 (NC(CH₃)₂C≡CH).

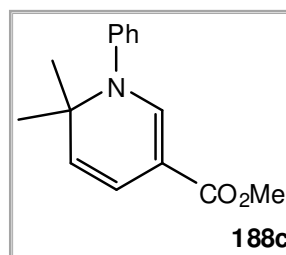
IV (NaCl; cm⁻¹): 3290 (C≡C-H); 3235; 2987; 2947; 2115 (C≡C); 1693 (C=O); 1614 (C=C); 1587; 1492; 1054; 806; 743; 702.

m/z (IE): 243 (M⁺, 5); 228 (C₁₄H₁₄NO₂⁺, 100); 184 (C₁₃H₁₄N⁺, 55); 117 (20); 77 (C₆H₅⁺, 6).

Análise elementar calculada para C₁₅H₁₇NO₂: C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76. **Determinada:** C, 74.26; H, 7.43; N, 5.78.

III.3.5.2.5. Aquecimento de (*E*)-3'-[(1,1-dimetil)propargil-(fenil)amino] acrilato de metilo

Pelo método geral **III.3.5.2** obteve-se *N*-fenil-6,6-dimetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato de metilo (**188c**) a partir de 0,07 mmol (18 mg) de (*E*)-3'-[(1,1-dimetilpropargil)-(fenil)amino] acrilato de metilo (**185c**) ao fim de 40 min. com um rendimento de 80% (14 mg)



na forma de óleo amarelo.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,40 – 7,31 (3H + 1H, m, Ar-H + NCH=C(CO₂CH₃)); 7,40 – 7,31 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, Ar-H); 6,40 (1H, dd, $J = 9,7$ Hz + $J = 1,2$ Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 4,94 (1H, d, $J = 9,7$ Hz, C(CH₃)₂CH=CH); 3,68 (3H, s, CO₂CH₃); 1,30 (6H, s, C(CH₃)₂CH=CH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 167,1 (CO₂CH₃); 146,2 (NCH=C(CO₂CH₃)); 143,2 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 127,7 (Ar-C); 120,9 (C(CH₃)₂CH=CH); 119,9 (C(CH₃)₂CH=CH); 98,9 (NCH=C(CO₂CH₃)); 58,4 (C(CH₃)₂CH=CH); 50,7 (CO₂CH₃); 29,1 (C(CH₃)₂CH=CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3052; 2972; 1693 (C=O); 1636 (C=C); 1566; 1493; 1289; 1221; 1100; 777; 730; 704.

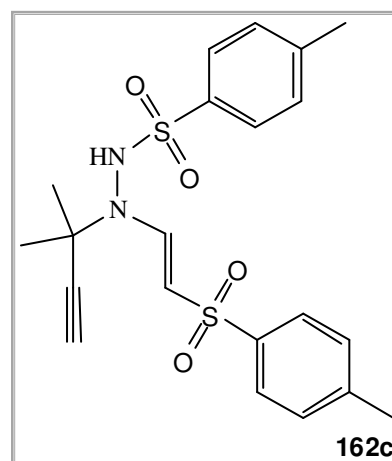
m/z (IE): 243 (M⁺, 3); 228 (C₁₄H₁₄NO₂⁺, 100); 205 (20); 84 (30); 77 (C₆H₅⁺, 10).

EMAR: calculado para C₁₅H₁₇NO₂ (M⁺): 243,125929; obtido: 243,126092.

III.3.6. Síntese e aquecimento de *N*-metil-*N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonyl)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina

III.3.6.1.1. Adição de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonyl)-hidrazina a etinil *p*-tolilsulfona

Num balão colocou-se 1 eq. de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonyl)-hidrazina (**161c**) (50 mg; 0,20 mmol) em 2 ml de DCM e 0,25 ml de etanol. Adicionou-se 1 eq. de etinil *p*-tolilsulfona (36 mg; 0,20 mmol). A reacção foi colocada a refluxo. Ao fim de 8 horas a reacção foi parada. O produto foi purificado por c.c.p. [AcOEt/*n*-Hex (1:2)]. Obteve-se 40 mg [47%, (quantitativo se se tiver em conta o material de partida recuperado)] de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonyl)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina (**162c**) como um óleo incolor. Recuperou-se 27 mg de material de partida.



¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,78 (1H, d, *J* = 12,9 Hz, NCH=CHTs); 7,65 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,57 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,28 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,08 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 6,18 (1H, s, NH); 5,04 (1H, d, *J* = 12,9 Hz, NCH=CHTs); 2,54 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 2,45 (3H, s, Ar-CH₃); 2,30 (3H, s, Ar-CH₃); 1,63 (3H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,48 (3H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 146,3 (NCH=CHTs); 144,8 (Ar-C); 143,2 (Ar-C); 139,5 (Ar-C); 136,0 (Ar-C); 129,8 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 127,6 (Ar-C); 126,9 (Ar-C); 106,3 (NCH=CHTs); 84,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 74,1 (NC(CH₃)₂C≡CH); 60,2 (NC(CH₃)₂C≡CH); 30,3 (NC(CH₃)₂C≡CH); 29,7 (NC(CH₃)₂C≡CH); 21,6 (Ar-CH₃); 21,5 (Ar-CH₃).

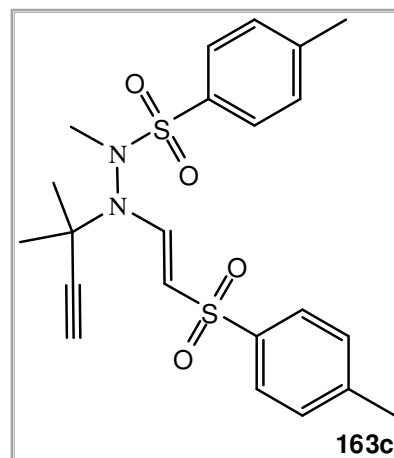
IV (NaCl; cm⁻¹): 3255 (C≡C-H); 3192 (N-H); 2924; 2853; 2109 (C≡C); 1615 (C=C); 1452; 1348; 1285 (SO₂); 1164 (SO₂); 1138 (SO₂); 1082; 840; 813; 661.

m/z (IE): 205 (30); 155 (C₇H₇O₂S⁺, 25) 91 (C₇H₈⁺, 100).

EMAR: calculado para C₂₁H₂₅N₂O₄S₂ (M⁺ +1): 433,126723; obtido: 433,125576.

III.3.6.1.2. Metilação de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina

Num balão colocou-se 1 eq. de *N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina (**162c**) (16 mg; 0,004 mmol) em 1 ml de DMF. Adicionou-se 1,1 eq de NaH (60% dispersão em óleo mineral) (1,7 mg; 0,004 mmol). Ao fim de 30 minutos adicionou-se 1,1 eq. de MeI (2,6 µl; 0,004 mmol). A reacção foi parada ao fim de 15 min. com adição de H₂O e extracção com AcOEt (3x). A fase orgânica foi seca e evaporada. O produto foi purificado por coluna flash [AcOEt / *n*-Hex. (1:2)]. Obteve-se 12 mg (75%) de *N*-metil-*N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina (**163c**) como um sólido branco.



p.f.: 161 °C – 163 °C (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,57 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,52 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,41 (1H, d, *J* = 13,1 Hz, NCH=CHTs); 7,31 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 6,94 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar-H); 4,53 (1H, d, *J* = 13,1 Hz, NCH=CHTs); 3,14 (3H, s, NCH₃); 2,52 (1H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 2,47 (3H, s, Ar-CH₃); 2,31 (3H, s, Ar-CH₃); 1,74 (3H, s, NC(CH₃)₂C≡CH); 1,70 (3H, s, NC(CH₃)₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 144,5 (Ar-C); 143,4 (NCH=CHTs); 143,0 (Ar-C); 140,1 (Ar-C); 136,0 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 127,6 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 103,7 (NCH=CHTs); 85,8 (NC(CH₃)₂C≡CH); 73,1 (NC(CH₃)₂C≡CH); 59,2 (NC(CH₃)₂C≡CH); 35,0 (NCH₃); 29,7 (NC(CH₃)₂C≡CH); 28,2 (NC(CH₃)₂C≡CH); 21,6 (Ar-CH₃); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3270 (C≡C-H); 3077; 2993; 2924; 2109 (C≡C); 1617 (C=C); 1344; 1297 (SO₂); 1162 (SO₂); 1138 (SO₂); 1083; 910; 833; 813; 708; 660.

m/z (IE): 291 (C₁₅H₁₉N₂O₂S⁺, 5); 225 (C₁₀H₁₂N₂O₂S, 30); 201 (25); 155 (C₇H₇O₂S⁺, 20); 139 (30%); 91 (C₇H₈⁺, 100).

EMAR: calculado para C₂₂H₂₇N₂O₄S₂ (M⁺ +1): 447,141226; obtido: 447,142707.

III.3.6.1.3. Aquecimento de *N*-metil-*N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina

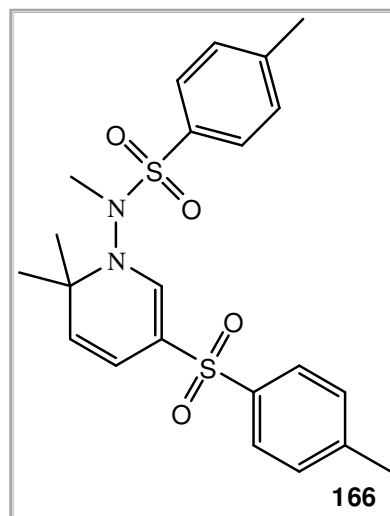
Num balão foi colocado 1 eq. de *N*-metil-*N'*-(1,1-dimetilpropargil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-*N'*-(2'-tosilvinil)-hidrazina (**163c**) (18 mg; 0,04 mmol) em 1 ml de *o*-diclorobenzeno. Colocou-se a mistura reaccional a refluxo (180 °C). Ao fim de 25 min. a reacção foi parada e o produto foi purificado por c.c.p. [*n*-Hex→Tol/Et₂O (10%)2x]. Obteve-se 12 mg (67%) de *N*-metil-*N'*-[2,2-dimetil-5-tosil-1(2*H*)]-*N*-(*p*-tolilsulfonil)di-hidropiridina (**166**) como um óleo amarelado.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,70 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,60 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, Ar-H); 7,38 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,29 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 6,49 (1H, s, NCH=CTs); 5,91 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, NC(CH₃)₂CH=CH); 5,15 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, NC(CH₃)₂CH=CH); 3,18 (3H, s, NCH₃); 2,50 (3H, s, Ar-CH₃); 2,43 (3H, s, Ar-CH₃); 1,44 (3H, s, NC(CH₃)₂CH=CH); 1,25 (3H, s, NC(CH₃)₂CH=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 145,5 (Ar-C); 143,3 (Ar-C); 139,6 (NCH=CTs); 139,5 (Ar-C); 132,6 (Ar-C); 130,3 (Ar-C); 129,7 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 126,7 (Ar-C); 126,7 (NC(CH₃)₂CH=CH); 116,2 (NC(CH₃)₂CH=CH); 112,1 (NCH=CTs); 61,9 (NC(CH₃)₂CH=CH); 41,5 (NCH₃); 28,0 (NC(CH₃)₂CH=CH); 27,0 (NC(CH₃)₂CH=CH); 21,8 (Ar-CH₃); 21,6 (Ar-CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 2925; 1627 (C=C); 1578; 1457; 1358; 1286 (SO₂); 1151 (SO₂); 1095; 814; 735; 674.

EMAR: calculado para C₂₂H₂₆N₂O₄S₂ (M⁺): 446,13340; obtido: 446,13397.



III.3.7. Reacções de Mitsunobu com pirazolonas

III.3.7.1. Método geral

Num balão colocou-se a pirazolona requerida em THF seco ($\approx 0,15$ M). Adicionou-se 1,2 eq. de PPh_3 e 1 eq. de álcool propargílico. Colocou-se a mistura reaccional a 0°C . Adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 1,2 eq. de DIAD em THF ($\approx 1,5$ M). Após a adição, a mistura reaccional foi retirada do banho. O solvente foi evaporado. Os produtos foram purificados por coluna flash ($\text{AcOEt}/n\text{-Hex}$ (1:1) \rightarrow AcOEt).

III.3.7.1.1. Propargilação de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona

Pelo método geral **III.3.7.1** obteve-se 2-metil-4,5-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**171a**) e 1-metil-3,4-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole (**172a**) a partir de 0,7 mmol (175 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**170a**) com um rendimento de 65% (130 mg) na forma de sólido branco e com um rendimento de 35% (69 mg) como um óleo incolor respectivamente.

2-Metil-4,5-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona

p.f.: $123^\circ\text{C} - 124^\circ\text{C}$ (AcOEt).

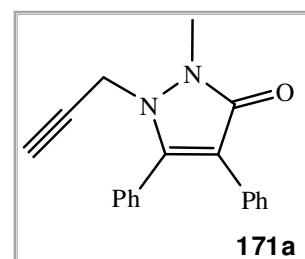
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,47 – 7,34 (6H, m, Ar-H); 7,24 – 7,15 (4H, m, Ar-H); 4,14 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3,49 (3H, s, NCH_3); 2,21 (1H, t, $J = 2,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 165,5 ($\text{C}=\text{O}$); 152,7 (NC(Ph)=C(Ph)); 130,4 (Ar-C); 130,0 (Ar-C); 129,4 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 127,9 (Ar-C); 126,7 (Ar-C); 115,2 (NC(Ph)=C(Ph)); 75,4 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 74,5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 39,0 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 29,2 (NCH_3).

IV (NaCl ; cm^{-1}): 3279 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$); 3235; 3064; 2941; 2109 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1651 ($\text{C}=\text{O}$); 1409; 1253; 772; 703; 612.

m/z (IE): 288 (M^+ , 46); 277 (100); 249 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^+$, 25); 199 (32); 77 (C_6H_5^+ , 45).

EMAR: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 288,126263; obtido: 288,126523.



1-Metil-3,4-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole

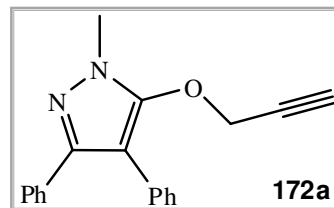
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,46 – 7,43 (2H, m, Ar-H); 7,34 – 7,22 (8H, m, Ar-H); 4,40 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, OCH₂C≡CH); 3,86 (3H, s, NCH₃); 2,49 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, OCH₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 149,8 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 147,5 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 133,7 (Ar-C); 132,0 (Ar-C); 129,6 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 127,8 (Ar-C); 127,4 (Ar-C); 126,8 (Ar-C); 105,6 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 77,7 (OCH₂C≡CH); 76,7 (OCH₂C≡CH); 61,0 (OCH₂C≡CH); 34,6 (NCH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3289 (C≡C-H); 3059; 2942; 2123 (C≡C); 1725 (C=C); 1604; 1562; 1503; 1434; 1379; 1357; 1165; 985; 972; 765; 699.

m/z (IE): 288 (M⁺, 40); 249 (C₁₆H₁₃N₂O⁺, 100); 221 (18); 178 (C₁₄H₁₀⁴⁺, 75); 115 (25); 91 (C₇H₆⁺, 20).

EMAR: calculado para C₁₉H₁₆N₂O (M⁺): 288,126263; obtido: 288,126219.



III.3.7.2. Método geral para aquecimento de pirazolonas propargiladas

Num balão colocou-se a pirazolona propargilada requerida em *o*-diclorobenzeno (\approx 0,05 M). Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Após o consumo completo do material de partida a reacção foi parada. Os produtos foram purificados por coluna sílica flash [Et₂O/*n*-Hex (1:4)]. (**Nota:** o solvente da reacção foi removido durante a coluna cromatográfica usando *n*-Hex como eluente).

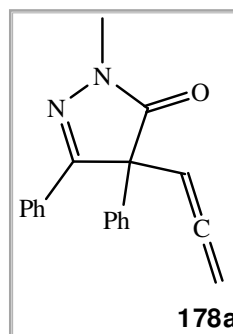
III.3.7.2.1. Aquecimento de 2-metil-4,5-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona

Pelo método geral **III.3.7.2** obteve-se 1-metil-3,4-difenil-4-(propadienil)pirazol-5(4H)-ona (**178a**) a partir de 0,1 mmol (30 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**171a**) ao fim de 1 h com um rendimento de 35% (11 mg) na forma de sólido branco.

p.f.: 146 °C - 147 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,56 (2H, d, $J = 7,0$ Hz, Ar-H); 7,37 – 7,26 (8H, m, Ar-H); 5,79 (1H, t, $J = 6,6$ Hz, C(Ph)CH=C=CH₂); 4,90 (1H, dd, $J = 11,6$ Hz + $J = 6,6$ Hz, C(Ph)CH=C=CH₂); 4,74 (1H, dd, $J = 11,6$ Hz + $J = 6,6$ Hz, C(Ph)CH=C=CH₂); 3,45 (3H, s, NCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 208,9 (C(Ph)CH=C=CH₂); 174,5 (C=O); 158,8 (N=C);



136,1 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 129,2 (Ar-C); 128,4 (Ar-C); 128,2 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 89,1 (C(Ph)CH=C=CH₂); 79,1 (C(Ph)CH=C=CH₂); 60,1 (C(Ph)CH=C=CH₂); 31,8 (NCH₃).

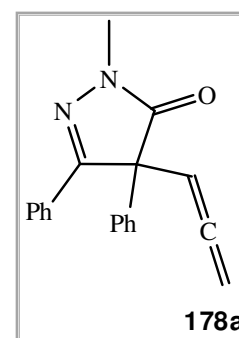
IV (NaCl; cm⁻¹): 3061; 2921; 1956 (C=C=C); 1714 (C=O); 1496; 1446; 1388; 1239; 938; 772; 693.

m/z (IE): 288 (M⁺, 60); 230 (40); 178 (C₁₄H₁₀⁴⁺, 20); 128 (C₁₀H₈²⁺, 65); 77 (C₆H₅⁺, 100).

EMAR: calculado para C₁₉H₁₆N₂O (M⁺): 288,126263; obtido: 288,126455.

III.3.7.2.2. Aquecimento de 1-metil-3,4-difenil-5-propargilóxi-1 *H*-pirazole

Pelo método geral **III.3.7.2** obteve-se 1-metil-3,4-difenil-4-(propadienil)pirazol-5(4*H*)-ona (**178a**) a partir de 0,07 mmol (20 mg) de 1-metil-3,4,-difenil-5-propargilóxi-1*H*-pirazole (**172a**) ao fim de 10 min. com um rendimento de 90% (18 mg) na forma de sólido branco. Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **178a** da reacção III.3.7.2.1.



III.3.7.3. Método geral para tratamento de pirazolonas propargiladas com EtOK

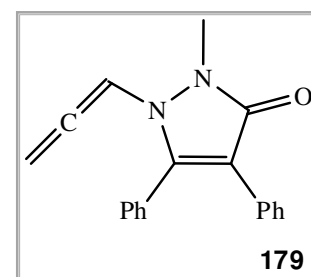
Num balão colocou-se a pirazolona propargilada requerida em THF seco (≈ 0,07 M). Adicionou-se 1 eq. de éter de coroa 18-6 e adicionou-se 0,1 eq. de EtOK. Deixou-se reagir à temperatura ambiente. Após consumo do material de partida, a reacção foi parada por adição de solução saturada de NH₄Cl e extraída com Et₂O (2x). As fases orgânicas foram secas e evaporadas. O produto foi purificado por coluna flash [AcOEt/*n*-Hex(1:6)].

III.3.7.3.1. Tratamento de 2-metil-4,5,-difenil-1-propargil-1 *H*-pirazol-3(2*H*)-ona com EtOK

Pelo método geral **III.3.7.3** obteve-se 2-metil-4,5-difenil-1-(propa-dienil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**179**) a partir de 0,07 mmol (20 mg) de 2-metil-4,5,-difenil-1-propargil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**171a**) ao fim de 16 h com um rendimento de 65% (13 mg) na forma de óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,69 – 7,64 (4H, m, Ar-H); 7,56 – 7,52

(2H, m, Ar-H); 7,47 – 7,43 (4H, m, Ar-H); 6,30 (1H, t, *J* = 6,2 Hz, NCH=C=CH₂); 5,32 (2H, d,

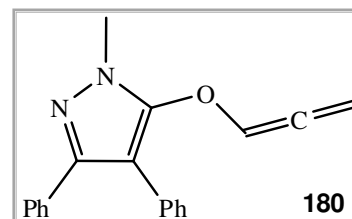


$J = 6,2 \text{ Hz}$, $\text{NCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 3,49 (3H, s, NCH_3).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3055; 2925; 1962 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$); 1659 ($\text{C}=\text{O}$); 1483; 1437; 1195; 1118; 720; 694.

III.3.7.3.2. Tratamento de 1-metil-3,4,-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole com EtOK

Pelo método geral **III.3.7.3** obteve-se 1-metil-3,4-difenil-5-(propa-1,2-dieniloxi)-1H-pirazole (**180**) a partir de 0,07 mmol (20 mg) de 1-metil-3,4,-difenil-5-propargilóxi-1H-pirazole (**172a**) ao fim de 16 h com um rendimento de 74% (14 mg) na forma de óleo incolor.



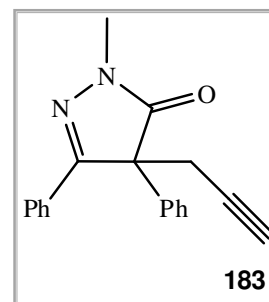
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,47 – 7,43 (2H, m, Ar-H); 7,34 – 7,24 (8H, m, Ar-H); 6,79 (1H, t, $J = 5,9 \text{ Hz}$, $\text{OCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 5,36 (2H, d, $J = 5,9 \text{ Hz}$, $\text{OCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 3,81 (3H, s, NCH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,62 MHz) δ : 200,0 ($\text{OCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 147,7 ($\text{N}=\text{C}(\text{Ph})\text{C}(\text{Ph})=\text{C}$); 147,5 ($\text{N}=\text{C}(\text{Ph})\text{C}(\text{Ph})=\text{C}$); 133,5 ($\text{Ar}-\text{C}$); 131,6 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,6 ($\text{Ar}-\text{C}$); 129,2 ($\text{N}=\text{C}(\text{Ph})\text{C}(\text{Ph})=\text{C}$); 128,3 ($\text{Ar}-\text{C}$); 128,2 ($\text{Ar}-\text{C}$); 127,9 ($\text{Ar}-\text{C}$); 127,6 ($\text{Ar}-\text{C}$); 126,7 ($\text{Ar}-\text{C}$); 121,7 ($\text{OCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 93,0 ($\text{OCH}=\text{C}=\text{CH}_2$); 34,7 (NCH_3).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3059; 2940; 1972 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$); 1725 ($\text{C}=\text{C}$); 1605; 1563; 1447; 1433; 1176; 985; 971; 766; 697.

III.3.7.3.3. Aquecimento de 2-metil-4,5-difenil-1-(propa-dienil)-1H-pirazol-3(2H)-ona

Pelo método geral **III.3.7.2** obteve-se 1-metil-3,4-difenil-4-propargil-1H-pirazol-5(4H)-ona (**183**) a partir de 0,035 mmol (10 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1-(propa-dienil)-1H-pirazol-3(2H)-ona (**179**) fim de 30 min. com um rendimento de 30% (3 mg) na forma de sólido branco.



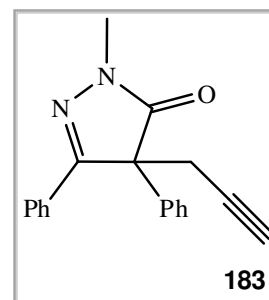
^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 7,52 (2H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, Ar-H); 7,38 – 7,22 (8H, m, Ar-H); 3,47 (3H, s, NCH_3); 3,43 (1H, dd, $J = 16,0 \text{ Hz} + J = 2,5 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3,05 (1H, dd, $J = 16,0 \text{ Hz} + J = 2,5 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 1,91 (1H, t, $J = 2,5 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

IV (NaCl; cm^{-1}): 3291 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 3058; 2923; 1956 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1713 ($\text{C}=\text{O}$); 1497; 1445; 1391; 1341; 1297; 1241; 1025; 998; 929; 771; 693.

III.3.7.3.4. Aquecimento de 1-metil-3,4-difenil-5-(propa-1,2-dieniloxi)-1H-pirazole

Pelo método geral **III.3.7.2** obteve-se 1-metil-3,4-difenil-4-propargil-1H-pirazol-5(4H)-ona (**183**) a partir de 0,035 mmol (10 mg) de 1-metil-3,4-difenil-5-(propa-1,2-dieniloxi)-1H-pirazole (**180**) ao fim de 10 min. com um rendimento de 80% (8 mg) na forma de sólido branco.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **183** da reacção III.3.7.3.3.



III.3.7.3.5. Propargilação de 2,4,5-trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona

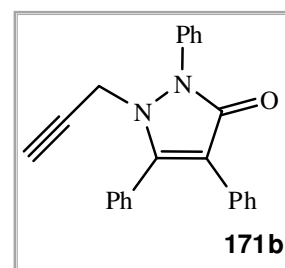
Pelo método geral **III.3.7.1** obteve-se 2,4,5-trifenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**171b**) e 1,3,4-trifenil-5-propargilóxi-1H-pirazole (**172b**) a partir de 0,59 mmol (200 mg) de 2,4,5-trifenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (**170b**) com um rendimento de 35% (70 mg) na forma de óleo amarelo e com um rendimento de 35% (70 mg) como um óleo amarelo respectivamente.

2,4,5-Trifenil-1-propargil-1H-pirazol-3(2H)-ona

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,65 (2H, d, *J* = 7,6 Hz, Ar-H); 7,52 – 7,41 (8H, m, Ar-H); 7,33 – 7,19 (5H, m, Ar-H); 4,03 (2H, d, *J* = 2,2 Hz, NCH₂C≡CH); 2,16 (1H, t, *J* = 2,2 Hz, NCH₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 164,6 (C=O); 154,9 (NC(Ph)=C(Ph)); 134,8 (Ar-C); 130,2 (Ar-C); 130,1 (Ar-C); 129,5 (Ar-C); 129,2 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 129,0 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 126,6 (Ar-C); 123,5 (Ar-C); 116,6 (NC(Ph)=C(Ph)); 74,6 (NCH₂C≡CH); 74,1 (NCH₂C≡CH); 40,6 (NCH₂C≡CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3298 (C≡C-H); 3224; 3060; 2946; 2116 (C≡C); 1667 (C=O); 1593; 1496; 1448; 1396; 1290; 1180; 1075; 1045; 1023; 910; 755; 732; 695.

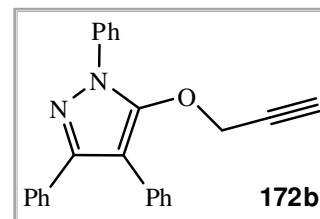


1,3,4-Trifenil-5-propargilóxi-1*H*-pirazole

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,91 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar-H); 7,58 – 7,30 (13H, m, Ar-H); 4,40 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, OCH₂C≡CH); 2,36 (1H, t, *J* = 2,3 Hz, OCH₂C≡CH).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 149,5 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 149,0 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 138,5 (Ar-C); 133,3 (Ar-C); 131,6 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 128,9 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 128,0 (Ar-C); 127,7 (Ar-C); 127,1 (Ar-C); 126,8 (Ar-C); 122,8 (Ar-C); 107,9 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 77,1 (OCH₂C≡CH); 76,8 (OCH₂C≡CH); 61,0 (OCH₂C≡CH).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3291 (C≡C-H); 3059; 2931; 2125 (C≡C); 1713 (C=C); 1595; 1565; 1501; 1455; 1375; 1357; 1070; 1020; 966; 923; 756; 696.

III.3.7.3.6. Aquecimento de 2,4,5-trifenil-1-propargil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona

Pelo método geral III.3.7.2 obteve-se 1,3,4-trifenil-4-(propadienil)pirazol-5(4*H*)-ona (**178b**) a partir de 0,04 mmol (14 mg) de 2,4,5-trifenil-1-propargil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**171b**) ao fim de 10 min. com um rendimento de 72% (10 mg) na forma de óleo incolor.

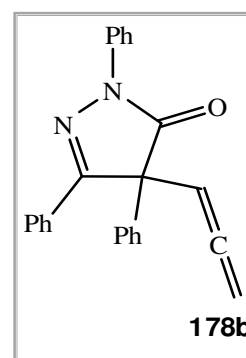
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 8,07 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar-H); 7,70 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar-H); 7,47 – 7,23 (11H, m, Ar-H); 5,90 (1H, t, *J* = 6,7 Hz, C(Ph)CH=C=CH₂); 4,94 (1H, dd, *J* = 11,7 Hz + *J* = 6,7 Hz, C(Ph)CH=C=CH₂); 4,77 (1H, dd, *J* = 11,7 Hz + *J* = 6,7 Hz, C(Ph)CH=C=CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 209,0 (C(Ph)CH=C=O); 172,7 (C=O); 159,1 (N=CPh); 138,2 (Ar-C); 136,0 (Ar-C); 130,2 (Ar-C); 130,1 (Ar-C); 129,3 (Ar-C); 128,9 (Ar-C); 128,4 (Ar-C); 127,4 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 125,3 (Ar-C); 119,1 (Ar-C); 89,1 (C(Ph)CH=C=CH₂); 79,5 (C(Ph)CH=C=CH₂); 61,6 (C(Ph)CH=C=CH₂).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3063; 2921; 1954 (C=C=C); 1721 (C=O); 1596; 1494; 1446; 1376; 1323; 1137; 928; 855; 753; 691.

m/z (IE): 350 (M⁺, 25); 230 (12); 178 (C₁₄H₁₀⁴⁺, 10); 128 (C₁₀H₈²⁺, 21); 91 (32); 77 (C₆H₅⁺, 100).

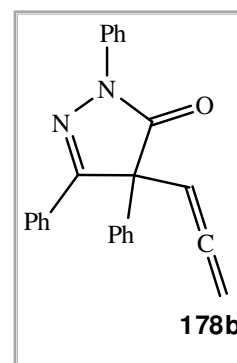
EMAR: calculado para C₂₄H₁₈N₂O (M⁺): 350,141913; obtido: 350,142194.



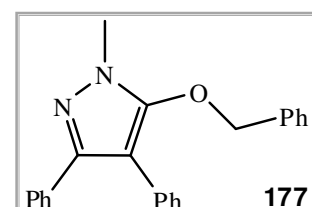
III.3.7.3.7. Aquecimento de 1,3,4-trifenil-5-(prop-2-iniloxi)-1*H*-pirazole

Pelo método geral **III.3.7.2** obteve-se 1,3,4-trifenil-4-(propadienil)pirazol-5(4*H*)-ona (**178b**) a partir de 0,07 mmol (24 mg) de 1,3,4-trifenil-5-propargilóxi-1*H*-pirazole (**172b**) ao fim de 10 min. com um rendimento de 100% (24 mg) na forma de óleo incolor.

Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **178b** da reacção III.3.7.3.6.

III.3.7.3.8. Benzilação de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona

Pelo método geral **III.3.7.1** obteve-se 5-(benziloxi)-1-metil-3,4-difenil-1*H*-pirazole (**177**) a partir de 0,4 mmol (100 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**170a**) com um rendimento de 19% (25 mg) na forma de sólido branco.



p.f.: 140 °C – 142 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,46 – 7,22 (15H, m, Ar-H); 4,77 (2H, s, OCH₂Ph); 3,63 (3H, s, NCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 150,6 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 147,5 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 135,6 (Ar-C); 133,9 (Ar-C); 132,4 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 128,6 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 127,8 (Ar-C); 127,4 (Ar-C); 126,7 (Ar-C); 105,5 (N=C(Ph)C(Ph)=C); 75,7 (OCH₂Ph); 34,1 (NCH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3060; 3031; 2941; 1710 (C=C); 1604; 1560; 1501; 1364; 1165; 973; 765; 698.

m/z (IE): 340 (M⁺, 80); 249 (C₁₆H₁₃N₂O⁺, 20); 178 (30); 91 (C₇H₈⁺, 100).

EMAR: calculado para C₂₃H₂₀N₂O (M⁺): 340,157563; obtido: 340,158530.

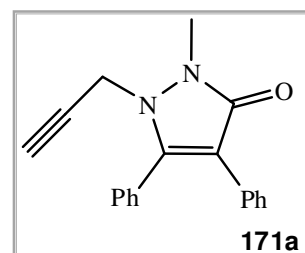
III.3.8. Propargilação de pirazolonas por reacção com NaH e brometo de propargilo

III.3.8.1. Método geral

Num balão colocou-se a pirazolona requerida em DMF seco ($\approx 0,5$ M). Colocou-se a mistura reaccional a 0 °C. Adicionou-se 1 eq. de NaH (60% dispersão em óleo mineral). Observou-se à libertação de H₂. Ao fim de 15 min. adicionou-se 1 eq. de brometo de propargilo. Após o consumo do material de partida a reacção foi parada por adição de H₂O e extraída com AcOEt. As fases orgânicas foram secas e evaporadas. O produto foi purificado por coluna flash [AcOEt/*n*-Hex (1:2)].

III.3.8.1.1. Propargilação de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona

Pelo método geral **III.3.8.1** obteve-se 2-metil-4,5-difenil-1-propargil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**171a**) a partir de 0,2 mmol (50 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**170a**) ao fim de 12 h com um rendimento de 25% (10 mg) na forma de sólido branco. Os dados espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **171a** da reacção III.3.7.1.1.

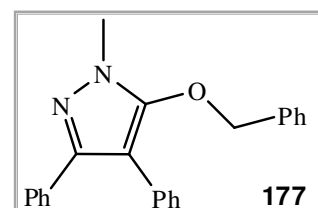


III.3.8.1.2. Benzilação de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona

Pelo método geral **III.3.8.1** obteve-se 5-(benziloxy)-1-metil-3,4-difenil-1*H*-pirazole (**177**) e 1-benzil-2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**176**) a partir de 0,4 mmol (100 mg) de 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (**170a**) ao fim de 16 h com um rendimento de 55% (74 mg) na forma de sólido branco e com um rendimento de 44% (60 mg) como um óleo incolor respectivamente.

5-(Benziloxy)-1-metil-3,4-difenil-1*H*-pirazole

Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se de acordo com o produto **177** da reacção III.3.7.3.8.



1-Benzil-2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona

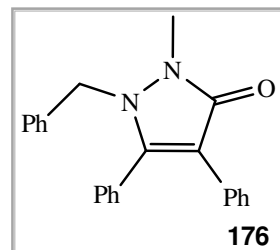
¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz) δ: 7,44 – 7,34 (7H, m, Ar-H); 7,26 – 7,11 (6H, m, Ar-H); 6,95 – 6,93 (2H, m, Ar-H); 4,74 (2H, s, NCH₂Ph); 3,41 (3H, s, NCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 164,9 (C=O); 151,0 (NC(Ph)=C(Ph)); 134,7 (Ar-C); 131,0 (Ar-C); 129,9 (Ar-C); 129,8 (Ar-C); 129,2 (Ar-C); 129,1 (Ar-C); 128,7 (Ar-C); 128,6 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 127,9 (Ar-C); 126,9 (Ar-C); 126,2 (Ar-C); 111,0 (NC(Ph)=C(Ph)); 51,3 (NCH₂Ph); 29,7 (NCH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3058; 2927; 1643 (C=O); 1496; 1452; 1410; 1297; 1074; 1028; 910; 768; 698.

m/z (IE): 340 (M⁺, 30); 205 (100); 91 (C₇H₈⁺, 55).

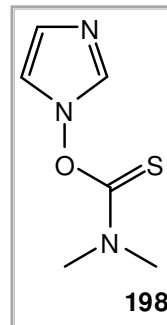
EMAR: calculado para C₂₃H₂₀N₂O (M⁺): 340,157563; obtido: 340,157910.



III.3.9. Tentativas para a síntese de 4-mercapto-imidazole

III.3.9.1.1. Tio-acilação de *N*-hidroxi-imidazole

Num balão colocou-se 0,24 mmol (20 mg; 1 eq.) de *N*-hidroxi-imidazole em 2 ml de DMF seco. Adicionou-se 0,24 mmol (10 mg; 1 eq.) de NaH (60% dispersão em óleo mineral). Observou-se libertação de H₂. Ao fim de 10 min. adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 0,24 mmol (30 mg; 1 eq.) de cloreto de dimetiltiocarbamoilo em 0,5 ml de DMF. Ao fim de 10 min. a reacção foi parada por adição de H₂O e extraída com AcOEt (5x). As fases orgânicas foram juntas e secas (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado. O produto foi purificado por coluna de sílica (AcOEt). Obteve-se 35 mg (88 %) de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole (**198**) como um sólido amarelo.



p.f.: 43 °C – 45 °C (Et₂O).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 7,56 (1H, s, Ar-H); 7,02 (2H, s, Ar-H); 3,43 (3H, s, CH₃); 3,34 (3H, s, CH₃).

¹H-RMN (DMSO; 400 MHz): 7,83 (1H, s, Ar-H); 7,39 (1H, s, Ar-H); 6,88 (2H, s, Ar-H); 3,36 (3H, s, CH₃); 3,32 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 186,7 (C=S); 132,7 (Ar-C); 125,0 (Ar-C); 117,2 (Ar-C); 44,9 (CH₃); 38,8 (CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3115; 2926; 2854; 1556 (C=S); 1400 (imidazole); 1281; 1259 (imidazole); 1176; 1066 (imidazole); 1007; 884; 721; 659.

m/z (FI) = 172 (M⁺ + 1, 100); 72 (C₃H₆NO, 70).

Análise elementar calculada para C₆H₉N₃OS C, 42.09; H, 5.30; N, 24.54; S, 18.73

Determinada C, 42.09; H, 5.19; N, 24.73; S, 18.69.

III.3.9.1.2. Aquecimento de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole

Num balão colocou-se 0,18 mmol (30 mg; 1 eq.) de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole (**198**) em 2 ml de solvente adequado (ver Tabela III.32). Colocou-se a mistura reaccional em refluxo. Após o consumo completo do material de partida, a reacção é parada. Os produtos foram purificados por c.c.p. [AcOEt / MeOH (4:1)]. Obteve-se *S*-1*H*-imidazol-2-il dimetiltiocarbamato (**199**) como um sólido branco e *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato como um sólido branco acastanhado (**200**).

S-1*H*-Imidazol-2-il dimetiltiocarbamato

p.f.: 133 °C – 135 °C (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 9,46 (1H, sl, NH); 7,13 (2H, s, Ar-H); 3,05 (3H, s, CH₃); 3,03 (3H, s, CH₃).

¹H-RMN (DMSO; 400 MHz): 12,59 (1H, sl, NH); 7,32 (1H, s, Ar-H); 7,02 (1H, s, Ar-H); 3,01 (3H, s, CH₃); 2,90 (3H, s, CH₃).

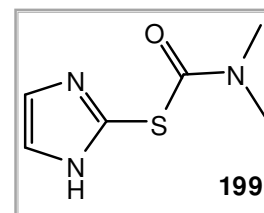
¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 165,0 (C=O); 134,0 (Ar-C); 124,2 (Ar-C); 37,0 (CH₃).

¹³C-RMN (DMSO; 100,62 MHz) δ: 163,9 (C=O); 131,4 (Ar-C); 130,2 (Ar-C); 120,8 (Ar-C); 36,5 (CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3116 (N-H); 2998; 2924; 2854; 2757; 1681 (C=O); 1550; 1425; 1366 (imidazole); 1331; 1257 (imidazole); 1092 (imidazole); 967; 899; 762; 702.

m/z (FI) = 172 (M⁺ +1, 100); 72 (C₃H₆NO, 10).

EMAR: calculado para C₆H₉N₃OS (M⁺): 171,046634; obtido: 171,046677.



S-1*H*-Imidazol-4-il dimetiltiocarbamato

p.f.: 121 °C – 123 °C (AcOEt).

H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): 9,46 (1H, sl, NH); 7,52 (1H, s, Ar-H); 7,12 (1H, s, Ar-H); 3,08 (3H, s, CH₃); 2,99 (3H, s, CH₃).

H-RMN (DMSO; 400 MHz): 12,47 (1H, sl, NH); 7,73 (1H, s, Ar-H); 7,31 (1H, s, Ar-H); 3,00 (3H, s, CH₃); 2,88 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃; 100,62 MHz) δ: 167,7 (C=O); 137,3 (Ar-C); 125,6 (Ar-C); 123,3 (Ar-C); 37,0 (CH₃).

IV (NaCl; cm⁻¹): 3119 (N-H); 2998; 2921; 1667 (C=O); 1487; 1406; 1367 (imidazole); 1258 (imidazole); 1100 (imidazole); 963; 905; 698; 624.

m/z (FI) = 171 (M⁺, 100); 72 (C₃H₆NO, 20).

EMAR: calculado para C₆H₉N₃OS (M⁺): 171,046634; obtido: 171,046998.

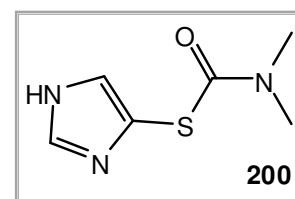


Tabela III.32 – Condições reacionais de aquecimento de *O*-dimetiltiocarbamato de *N*-hidroxi-imidazole.

Solvente	Temperatura	Tempo	2-S	4-S
difeniléter	265 °C	3 min.	50%	50%
<i>o</i> -diclorobenzeno	180 °C	30 min.	50%	50%
clorobenzeno	140 °C	60 min.	47%	50%
tolueno	111 °C	24 h	43%	45%

benzeno		80 °C		6 dias		34%		47%
---------	--	-------	--	--------	--	-----	--	-----

III.3.9.1.3. Hidrólise básica de *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato

Num balão colocou-se 0,18 mmol (30 mg; 1 eq.) de *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato (**200**) em 1 ml de MeOH seco. Em outro balão colocou-se 0,70 mmol (16 mg; 4 eq.) de sódio em 1 ml de MeOH seco. Observou-se a libertação de H₂ e o consumo completo de sódio. Transferiu-se, via canula, a solução de MeONa para o balão da mistura reaccional. Ao fim de 18h não se observou reacção. Colocou-se a mistura reaccional a refluxo. Ao fim de 2 h a mistura reaccional apresentava-se bastante complexa com vários compostos formados. Devido a essa complexidade não se procedeu à purificação de produtos.

III.3.9.1.4. Hidrólise de *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato com LiAlH₄

Num balão colocou-se 0,18 mmol (7 mg; 1,5 eq.) de hidreto de alumínio lítio em 3 ml de THF seco. Colocou-se o balão em banho de gelo a 0 °C. Adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 0,2 mmol (20 mg; 1 eq.) de *S*-1*H*-imidazol-4-il dimetiltiocarbamato (**200**) em 1 ml de THF seco. Observou-se a libertação de gás. Ao fim de 16h não se observou evolução. A reacção foi parada por adição de H₂SO₄ 2M até pH =3 (adição feita a 0 °C). Basificou-se com NaOH 5M até pH = 8 e extraiu-se com AcOEt. As fases orgânicas foram juntas e secas (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado. O produto foi purificado por c.c.p. [AcOEt / MeOH (1:1) + 2 gotas de NH₄OH]. Obteve-se 10 mg de material de partida e 3 mg de um óleo incolor que por ¹H-RMN não foi possível determinar a sua estrutura.

Bibliografia

- (1) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.- Int. Edit.* **1969**, 8, 781-853.
- (2) Evans, M. G.; Warhurst, E. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 34, 614-624.
- (3) Evans, M. G. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 824-834.
- (4) Dewar, M. J. S. *Angew. Chem.- Int. Edit.* **1971**, 10, 761-776.
- (5) Grob, C. A.; Schiess, P. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1958**, 70, 502-523.
- (6) Hendrick, J. B. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1974**, 13, 47-76.
- (7) Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, Cambridge University Press, London, **1972**.
- (8) Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441-444.
- (9) Malachowski, W. P.; Banerji, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8183-8185.
- (10) Paquette, L. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13971-14020.
- (11) Berson, J. A.; Jones, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5019-5020.
- (12) Mehta, G.; Reddy, K. S. *Synlett* **1996**, 625-627.
- (13) Mehta, G.; Umarye, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7285-7289.
- (14) Viola, A.; Iorio, E. J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 856-858.
- (15) Berson, J. A.; Walsh, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4729-4730.
- (16) *Chem. Abst.*, **1969**, 70, 96177.
- (17) Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4765-4766.
- (18) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press,

1991.

- (19) Woodland, C. A.; Crawley, G. C.; Hartley, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1227-1231.
- (20) Kim, S. H.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8769-8772.
- (21) Chu, Y. L.; White, J. B.; Duclos, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3815-3817.
- (22) Sarkar, A.; Ganesh, S.; Sur, S.; Mandal, S. K.; Swamy, V. M.; Maity, B. C.; Kumar, T. S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 18-25.
- (23) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795-818.
- (24) Huntsman, W. D.; Wristers, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 342-347.
- (25) Harris, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1359-1362.
- (26) Duncan, J. A.; Aki, L. Y.; Absalon, M. J.; Kwong, K. S.; Hendricks, R. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 196-198.
- (27) Dhanalekshmi, S.; Venkatachalam, C. S.; Balasubramanian, K. K. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1994**, 511-512.
- (28) Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- (29) Vittorel, P.; Winkler, T.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1457.
- (30) Yoo, H. Y.; Houk, K. N.; Lee, J. K.; Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 205-206.
- (31) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10865-10874.
- (32) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706.
- (33) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1941**, 507-511.

- (34) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T. T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- (35) Wick, A. E.; Steen, K.; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425-2429.
- (36) Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030-1042.
- (37) Kurtz, K. C. M.; Frederick, M. O.; Lambeth, R. H.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3928-3938.
- (38) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898.
- (39) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.
- (40) Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7184-7192.
- (41) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2892-2900.
- (42) Tranel, F.; Haufe, G. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 1593-1608.
- (43) Roy, A.; Biswas, B.; Sen, P. K.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6933-6936.
- (44) Subramanian, R. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6797-6800.
- (45) Kotha, S.; Mandal, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2585-2588.
- (46) Majumdar, K. C.; Ghosh, S.; Ghosh, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7251-7271.
- (47) Majumdar, K. C.; Bhattacharyya, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4231-4233.
- (48) Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2115-2117.
- (49) Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643.

- (50) Gonzalez, I.; Bellas, I.; Souto, A.; Rodriguez, R.; Cruces, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2002-2004.
- (51) Beholz, L. G.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5095-5100.
- (52) Ayala, S. L. G.; Stashenko, E.; Palma, A.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M. *Synlett* **2006**, 2275-2277.
- (53) Hiroi, K.; Abe, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3623-3626.
- (54) Murahashi, S.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4489-4495.
- (55) Murahashi, S.; Makabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5563-5566.
- (56) Barta, N. S.; Cook, G. R.; Landis, M. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7188-7194.
- (57) Cook, G. R.; Barta, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 461-467.
- (58) Cook, G. R.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5578-5583.
- (59) Weston, M. H.; Nakajima, K.; Parvez, M.; Back, T. G. *Chem. Commun.* **2006**, 3903-3905.
- (60) McComsey, D. F.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4938-4943.
- (61) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1992**, *31*, 682-708.
- (62) Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12047-12048.
- (63) Walters, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 978-983.
- (64) Gilbert, J. C.; Cousins, K. R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10671-10684.
- (65) Gomes, M. J. S. *Rearranjos 3-aza Cope de N-sililoxi-N-alil enaminas*, Tese de Doutoramento, UNL, Lisboa, **2004**.
- (66) Gomes, M. J. S.; Sharma, L.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Gloria, P. M. C. *Chem.*

Commun. **2002**, 746-747.

- (67) Glória, P. M. C. *Novos sistemas para rearranjos 3-aza-Cope*, Tese de Doutoramento, UNL, Lisboa, **2006**.
- (68) Jones, D. S.; Hammaker, J. R.; Tedder, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1531-1533.
- (69) Palandoken, H.; Bocian, C. M.; McCombs, M. R.; Nantz, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6667-6669.
- (70) Truce, W. E.; Brady, D. G. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3543-3550.
- (71) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 6th Ed., John Wiley and Sons, Chichester, U. K., **1998**.
- (72) Pretsch, E.; Seibl, J.; Clerc, T.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structural Determination of Organic Compounds*, 2nd Ed., Springer-Verlag, Berlin, **1989**.
- (73) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1st Ed., John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- (74) Brown, D. S.; Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11473-11488.
- (75) Bell, F. A.; Ledwith, A.; Sherrington, D. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2719-2720.
- (76) Varala, R.; Nuvula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8283-8286.
- (77) Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 1st Ed., Elsevier, Oxford, **1999**.
- (78) Eisenstein, O.; Procter, G.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2538-2541.
- (79) Rzepa, H. *Antiperiplanar Stereocontrol in Nucleophilic Addition to Alkynes*, <http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/lobo/>, **2007**.
- (80) Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2282-

2284.

- (81) Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170.
- (82) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- (83) Wei, L. L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcick, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459-466.
- (84) Berlinck, R. G. S.; Britton, R.; Piers, E.; Lim, L.; Roberge, M.; da Rocha, R. M.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9850-9856.
- (85) Piers, E.; Britton, R.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 530-535.
- (86) Hugon, B.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Prudhomme, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3927-3930.
- (87) Yoshida, T.; Nishiyachi, M.; Nakashima, N.; Murase, M.; Kotani, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 872-876.
- (88) Yoshida, T.; Nishiyachi, M.; Nakashima, N.; Murase, M.; Kotani, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 209-214.
- (89) Marques, M. M. B.; Santos, M. M. M.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9835-9838.
- (90) Schmidt, E. K. G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2440-2452.
- (91) Harris, R. L. N. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4465.
- (92) Laus, G.; Stadlwieser, J.; Klotzer, W. *Synthesis* **1989**, 773-775.
- (93) Eriksen, B. L.; Vedso, P.; Morel, S.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 12-16.
- (94) Rao, C. N. R.; Venkataraghavan, R. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1964**, *42*, 43-49.
- (95) Baker-Glenn, C. A. G.; Barrett, A. G. M.; Gray, A. A.; Procopiou, P. A.; Ruston, M.

Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 7427-7430.

- (96) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, New York, **2001**.
- (97) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed., Pergamon Press, London, **1980**.
- (98) Mavunkel, B. J.; Rzeszutarski, W. J.; Kaplita, P. V.; Dehavenhudkins, D. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 659-666.
- (99) West, R.; Boudjouk, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3987-3994.
- (100) Stewart, A. O.; Martin, J. G. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1221-1223.
- (101) Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1711-1721.
- (102) Sulsky, R.; Demers, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 31-34.
- (103) Miyabe, H.; Asada, R.; Toyoda, A.; Takemoto, Y. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2006**, 45, 5863-5866.
- (104) Moore, D. H.; Cannon, J. G.; Mclsaac, W. M.; Ho, B. T. *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 45-48.
- (105) Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1945-1955.
- (106) Hamann, L. G.; Higuchi, R. I.; Zhi, L.; Edwards, J. P.; Wang, X. N.; Marschke, K. B.; Kong, J. W.; Farmer, L. J.; Jones, T. K. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 623-639.